

Aus der
Chirurgischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. R. Häring

**Zur Resorption, Ausscheidung und Retention von
 ^{14}C -markiertem Polyvinylpyrrolidon
unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichte
nach intraperitonealer Applikation von
 ^{14}C -markiertem Polyvinylpyrrolidon-Jod
an der Ratte**

INAUGURAL - DISSERTATION

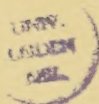
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Pfeufer
Schwabach

1983

Berlin, den 16. Juni ~~1982~~



Aus der
Chirurgischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. R. Häring

**Zur Resorption, Ausscheidung und Retention von
 ^{14}C -markiertem Polyvinylpyrrolidon
unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichte
nach intraperitonealer Applikation von
 ^{14}C -markiertem Polyvinylpyrrolidon-Jod
an der Ratte**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Pfeufer
Schwabach

Berlin, den 16. Juni 1982

Referent: Prof. Dr. R. Häring

Koreferent: Prof. Dr. F. v. Bruchhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15.3.1983

<u>A. Einleitung und Fragestellung</u>	5
<u>B. Material und Methode</u>	12
1. Tiermaterial	12
2. Untersuchte Substanzen	12
2.1. ^{14}C -PVP K 17	13
2.2. ^{14}C -PVP K 28	13
3. Versuchsdurchführung	14
3.1. Herstellung, Dosierung und Applikation der Injektionslösung	14
3.2. Probengewinnung und Aufbereitung	15
3.2.1. Ausscheidungsproben	15
3.2.2. Probengewinnung aus Blut, Peritoneal- flüssigkeit und Organen	16
3.2.3. Bestimmung der Radioaktivität im Rest- kadaver	17
4. Analytische Methoden	17
4.1. Messung der Radioaktivität	17
4.2. Auswertung	18
<u>C. Ergebnisse</u>	20
1. Der Nachweis der Radioaktivität in der Bauchhöhle und die Resorption	20
2. Die Verteilung der Radioaktivität im Blut und den untersuchten Organen	23
2.1. Der Nachweis von PVP im Blut	23
2.2. Der Nachweis von PVP in verschiedenen Organen	23
3. Zur Ausscheidung der untersuchten Substanzen in Urin, Faeces, Atemluft und Galle	48
3.1. Der Nachweis von PVP im Urin	48
3.2. Der Nachweis von PVP in den Faeces	50
3.3. Der Nachweis von PVP in der Ausatemluft	51
3.4. Der Nachweis von PVP in der Galle	52
4. Der Nachweis der Gesamtradioaktivität	55

D. Diskussion

56

E. Zusammenfassung

66

Literaturliste

67

A. Einleitung und Fragestellung

Mit dem Polyvinylpyrrolidon (PVP), einem von REPPE (77) im Jahre 1940 aus N-vinyl-pyrrolidon polymerisierten nichtbiogenen Kolloid, hatten HECHT und WEESE (43) eine Substanz zur Verfü- gung, mit der sie 1943 das erste vollsynthetische, nicht- toxische und vom Organismus nicht metabolisierbare Plasmaersatz- mittel unter dem Handelsnamen Periston^R in die klinische Therapie einführen konnten.

Aufgrund seiner gegenüber herkömmlichen Plasmaersatzmitteln verbesserten osmotischen Wirkung, einer längeren intravasalen Verweildauer und klinisch fehlenden allergischen Reaktionen fand die PVP-Lösung - insbesondere in den Jahren des zweiten Weltkrieges - weite Verbreitung in der Therapie des akuten Blutverlustes.

BENNHOLD und SCHUBERT (10) erkannten 1944 die Möglichkeit Periston^R beziehungsweise das niedermolekulare Periston N^R zur Entgiftung nicht nierengängiger Partikel einzusetzen. Ähnlich den Serumeiweißkörpern ist PVP in der Lage Farbstoffe, Bilirubin, Vitamine, Pharmaka und auch bakterielle Toxine (87) zu binden und damit nierengängig zu machen (Vehikelfunktion). Klinisch nutzte man diesen sogenannten 'embatischen Effekt' bei der Behandlung der Diphtherie (24), der toxischen Dys- enterie (23) und des Tetanus (14) zur Beschleunigung der Toxinausscheidung.¹⁾

Ein erweiterter Einsatz von PVP zum Beispiel zur Therapie von Ödemen, erhöhtem Hirndruck oder gar zur Lokalisation von Hirntumoren (72, 100) wurde nur vorübergehend erwogen, da einerseits wirksamere Medikamente den Markt eroberten,

1) Im Zusammenhang mit den als Folge des Genusses verun- reinigten spanischen Speiseöls aufgetretenen Vergiftungs- erscheinungen war im Sommer 1981 in einer Madrider Kinderklinik eine Detoxikierung mit Polyvinylpyrrolidon versucht worden. Auf Weisung der mit dem Vergiftungssyndrom befaßten staatlichen Untersuchungskommission mußte das Medikament jedoch abgesetzt werden, da es angeblich unwirksam und nicht risikolos sei. (persönl. Mitteilung der Deutschen Presseagentur, dpa 1981)

andererseits Berichte über eine Retention des Polyvinylpyrrolidon im Organismus zunehmen.

Zwar hatten erste Untersuchungen mit morphologischen Methoden (43, 59, 80) keinen sicheren Nachweis einer PVP-Speicherung erbracht. Nachdem aber BARGMANN (9) bereits 1944 bei Ratten nach Periston^R-Gabe vakuolisierte Retikulumzellen in der roten Milzpulpa als eine Form der zellulären Speicherung von PVP im retikuloendothelialen System (RES) beschrieben hatte, bestätigten AMMON und BRAUNSCHEIDT (4) mit Hilfe chemischer Nachweisverfahren, daß bei Hunden nach 5 Tagen nur 45 bis 58% des i.v. gegebenen PVP im Urin ausgeschieden wurde. 14 Tage nach Versuchsbeginn hatten 38% der gegebenen Dosis nach den Angaben dieser Untersucher den Organismus nicht verlassen.

Speicherungserscheinungen wurden anfänglich in Lymphknoten und Milz registriert. AMMON und MÖLLER (5) konnten die histologischen Befunde BARGMANNs bestätigen und fanden selbst bei Versuchen an Kaninchen neben den schon beschriebenen Milzveränderungen auch Ablagerungen von PVP in den retikuloendothelialen Zellelementen von Leber, Knochenmark und Fettgewebe. Diese Befunde konnten in weiteren Untersuchungen von zahlreichen Autoren an verschiedenen Versuchstierspezies und am Menschen mit Hilfe von verbesserten morphologischen, histochemischen und fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungsmethoden weitgehend reproduziert und über Ort und Dauer der PVP-Speicherung in Abhängigkeit von Dosis und Molekulargewicht ergänzt werden (3, 6, 7, 8, 18, 28, 29, 31, 41, 46, 47, 50, 51, 56, 57, 58, 69, 70, 78, 85, 95, 97, 98, 102). Quantitativ verlässlichere Daten über die Retention von PVP, seine Stapelung vorwiegend in den retikuloendothelialen Zellanteilen sowie die vorwiegend renale Elimination erhielt man erst mit den empfindlicheren Nachweismethoden der Autoradiographie und insbesondere mit den Radio-Isotopen-Untersuchungen (16, 42, 48, 49, 53, 55, 65, 67, 68, 74, 75, 82, 84, 93, 96, 101).

Nach den Untersuchungen von RAVIN, SELIGMAN und FINE (74) an Ratten, Kaninchen und (moribunden) Menschen werden

PVP-Zubereitungen bis zu einem Molekulargewicht von 40.000 ohne Retention renal ausgeschieden. Von den höhermolekularen Anteilen fanden sich bei Ratten nach 7 Wochen noch 19,7%, bei Kaninchen nach 6 Monaten noch 8,1% und beim Menschen nach zwei Monaten noch 30,3% einer applizierten Dosis im Organismus.

STEELE, van SLYKE und PLAZIN (93) stellte an Mäusen 58 Tage nach Versuchsbeginn noch 15% der Ausgangsdosis in den Geweben fest, wobei die Anreicherung vom 8. Tag an in Leber und Milz anstieg, in Haut und Muskelgewebe jedoch abnahm.

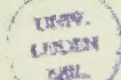
LINDNER (64) sprach von einem Kreislauf der nicht von vorneherein ausgeschiedenen Makromoleküle im Organismus und lehnte deshalb den Begriff einer 'echten Speicherung' ab, womit er die Ergebnisse von HECHT und SCHOLTAN (45) bestätigte, wonach selbst PVP-Chargen mit einem Molekulargewichtsanteil von größer als 100.000 noch Nierengängig sind, wenngleich die relativen Clearancewerte mit steigendem Molekulargewicht zeitabhängig schnell abfallen.

Die zum Teil auffallend unterschiedlichen quantitativen Ergebnisse der einzelnen Arbeiten sind nur zu erklären durch die Wahl unterschiedlicher Dosierungen sowie verschiedener mittlerer Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen der verwendeten PVP-Chargen; andererseits wurden bei den verschiedenen Spezies aufgrund funktioneller und anatomischer Besonderheiten der Ausscheidungsorgane (z.B. Porengröße im Glomerulumfilter) unterschiedliche PVP-Clearance-Werte ermittelt (30, 32, 40, 83).

HUEPER (55) zeigte, daß Kaninchen ein PVP-Präparat mit einer Molekulargewichtsverteilung von 2.000 bis 38.000 völlig eliminieren, Ratten dagegen den Anteil der über einem Molekulargewicht von 30.000 liegenden Fraktion retinieren.

Die Beurteilung der beobachteten PVP-Speicherung hinsichtlich ihrer Pathogenität blieb jedoch umstritten.

HUEPER (54) fand nach sehr hohen Dosen verschiedener PVP-Typen an Ratten und Kaninchen maligne Tumoren, mußte seine Befunde jedoch trotz ähnlicher Ergebnisse anderer Untersucher (66, 69) in einer zweiten Arbeit (55) teilweise revidieren.



Ausgehend von der Hypothese einer direkten Beziehung zwischen Molekulargewichtsverteilung, Speichervorgängen und der Entwicklung von malignen Tumoren konnte er ein statistisch eindeutig gehäuftes Auftreten von Malignomen nach PVP-Gabe ebenso wie LINDNER (63) nicht nachweisen. Der klinische Verdacht einer PVP-Speicherkrankheit ließ sich aber bis heute nicht ausräumen; anhand von Einzel-Kasuistiken gibt es immer wieder Berichte von pathologischen Veränderungen nach PVP-Zufuhr (12,20, 21, 27, 78).¹⁾

Neben den gefundenen Speicherungerscheinungen waren es vor allem die wirksameren Dextrane, die in den fünfziger Jahren die Verwendung von PVP als Plasmaersatzmittel überflüssig machten und damit zu einer rapiden Abnahme seiner Verwendung in der klinischen Medizin führten.

Neue medizinische Bedeutung erlangte das PVP in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik (GORDON-Test), wo es zum Beispiel bei der exsudativen Gastroenteropathie zur Messung der Permeabilität im Gastrointestinaltrakt eingesetzt wurde (37, 38).

Durch die Möglichkeit mittels Gelfiltrationstechniken PVP-Fractionen mit definierten Molekulargewichten und bekannten Molekulargewichtsverteilungen herzustellen, wurde das Polyvinylpyrrolidon als makromolekulare, im Organismus nicht abbaubare Substanz auch für die experimentelle Medizin in Physiologie und Pathophysiologie interessant. Obwohl schon seit den fünfziger Jahren bekannt war, daß das PVP nicht nur im RES der Niere, sondern auch im Tubulusepithel langfristig gespeichert wird (16, 29, 47, 50, 51, 67, 68, 98), verwendeten viele Untersucher das PVP wie andere Makromoleküle neben allgemeinen Permeabilitätsmessungen zur Be-

¹⁾ Erst im Januar 1982 berichteten HÜLSCHER und ALTMANNBERGER von einer Patientin, die nach häufigen paravertebralen Procain-PVP (Depot-Impletol[®])-Injektionen lokal einen Pseudotumor entwickelte, der nach Ausräumung der Verdachtsdiagnose 'Malignom' als histiozytäre Entzündung durch PVP-Speicherung beschrieben wurde. Die Autoren rieten deshalb vom weiteren Gebrauch injizierbarer Präparate mit PVP als Depotträger ab. (Dtsch.Med.Wchschr.107, 51-54; 1982)

stimmung der Porengröße im Glomerulusfilter der Niere (2, 30, 32, 52, 83, 88, 99). Neben dem sogenannten 'Siebungseffekt' war eine tubuläre Reabsorption kaum berücksichtigt worden (22, 84), da man annahm, nach HECHT und WEESE (44) davon ausgehen zu können, daß PVP nicht in "nennenswertem Ausmaß" in der Niere reabsorbiert würde (52).

Tatsächlich aber zeigen neueste Untersuchungsergebnisse, daß die niedermolekularen Fraktionen von PVP (Molekulargewicht 1700) zwar ebenso wie Inulin ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden, aber im lysosomalen System der proximalen Tubuli mit 0,3 bis 0,4% der injizierten Dosis eine Stapelung erfahren (82).

Die glomerulären Kapillaren scheinen nur PVP-Polymeren bis zu einem Molekulargewicht von 25.000 den Durchtritt zu erlauben (30, 49), wogegen höhermolekulare Fraktionen bis zu einem Molekulargewicht von 650.000 Poren unterschiedlicher Größe der postglomerulären Kapillaren passieren können (30).

Insgesamt herrscht in der Literatur Übereinstimmung in der Erkenntnis, daß die PVP-Clearance mit abnehmendem Molekulargewicht bis zu einem bestimmten Wert zunimmt und bei weiterer Verminderung der Molekülgröße konstant, das heißt identisch mit der glomerulären Filtrationsrate ist (84).

Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die PVP-Ausscheidung ab und die Gefahr einer PVP-Speicherung mit möglichen schädlichen Auswirkungen auf den Organismus zu (6, 25, 28, 32, 49, 53, 68, 71, 74, 83, 93).

In der Medizin ist das Polyvinylpyrrolidon auch als Lösungsvermittler beziehungsweise als Stabilisator in pharmazeutischen Präparaten seit längerem bekannt (100).

SHELANSKY und SHELANSKY (92) berichteten 1956, daß an PVP gebundenes Jod als Polyvinylpyrrolidon-Jod-Komplex (PVP-Jod) in wässriger Lösung ein ideales Desinfektionsmittel darstellt. Das PVP als Trägermolekül bindet neben J_2^- und Jodid auch das elementare Jod, welches als sogenannter verfügbarer Jodanteil mikrobizid wirksam werden kann (81, 90).

Das PVP-Jod (oder Povidone-Jod) hat als gering toxisches,

nicht zu Resistenzen führendes und schnell mikrobizid wirksames Desinfektionsmittel schon seit Jahren einen festen Platz in der Therapie und Prophylaxe von Wundinfektionen (34).

In der jüngeren Vergangenheit wurde das PVP-Jod auch zur einmaligen Peritoneal-Spülung bei der chirurgischen Behandlung der diffusen, eitrigen Peritonitis verwendet (1, 11, 19, 26, 33, 35, 39, 60, 62, 91, 94).

Zur Herstellung von handelsüblichen PVP-Jod-Präparaten wird das PVP mit Viskositätskoeffizienten von K 28 bis K 32 (mittlere Molekulargewichte 30.000 und 50.000) in unterschiedlich konzentrierten Lösungen verwendet.

F r a g e s t e l l u n g :

Durch die intraperitoneale Anwendung des PVP-Jod stellten sich einige neue Fragen zur Resorption, zeitabhängigen Verteilung, Ausscheidung und Retention der PVP-Trägermoleküle, die in den bisherigen Untersuchungen ungenügend dargestellt oder unbeantwortet geblieben sind.

Mit der vorliegenden Arbeit wird untersucht, in welchem Umfang nach der Applikation einer am PVP-Trägermolekül radioaktiv markierten (^{14}C) PVP-Jod-Präparation das durch schnelle Dissoziation des Jodanteils verfügbare Trägermolekül selbst peritoneal resorbiert wird. Insbesondere sollten die Untersuchungen auch zur Klärung der Frage nach möglichen längerfristigen Speicherungen und der quantitativen Verteilung der intraperitoneal injizierten Substanzen in verschiedenen Organen (Leber, Lunge, Nebennieren, Schilddrüse, Milz, Nieren, Pankreas, Skelettmuskel) und im Blut der Ratte in Abhängigkeit der unterschiedlichen Molekulargewichte der verwendeten Substanzen dienen. In einem weiteren Teil der Arbeit werden über einen längeren Zeitraum die Ausscheidungswege von PVP unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen verfolgt und die Ausscheidungsmengen quantitativ bestimmt.

Die ^{14}C -Methode wurde gewählt, da andere Nachweismethoden (z.B. Morphologie, Histochemie) entweder nur qualitative Aussagen zulassen oder, wie das Beispiel der Radio-Jod-Markierung gezeigt hat, nicht über die erforderliche Stabilität verfügen.

Es sollten zwei nach ihrem mittleren Molekulargewicht und der Molekulargewichtsverteilung unterschiedliche PVP-Jod-Zubereitungen untersucht werden.

Neben dem handelsüblichen Präparat (Viskositätskoeffizient K 28, mittleres Molekulargewicht 30.000) wurde eine Charge mit niedrigem mittleren Molekulargewicht (6.100) und einem Viskositätskoeffizienten von K 17 verwendet.¹⁾

Das Spektrum der Molekulargewichtsverteilung beider verwendeten Substanzen erstreckt sich vom niedrigsten Molekulargewicht des Monomeren mit 111 bis zu Molekulargewichten von über 100.000 der Polymere.

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung wurde eine konkrete Empfehlung an die chirurgische Praxis erwartet: Kann das bisher eingesetzte, handelsübliche PVP-Jod-Präparat hinsichtlich der PVP-Retention, einer fraglichen längerfristigen Speicherung mit möglichen toxischen Auswirkungen auf den Organismus des Menschen unbedenklich weiterverwendet werden oder sollte aufgrund der Untersuchungsergebnisse eine niedermolekulare PVP-Charge verwendet werden?

¹⁾ Beide ^{14}C -PVP-Jod-Präparate stellte uns freundlicherweise die Firma BASF, Ludwigshafen zur Verfügung

8. Material und Methode

1. Tiermaterial

Für die Untersuchung wurden 164 weibliche Rattenalbinos des Stammes WISTAR (Lieferer: MUS RATTUS, München) verwendet.

Das Gewicht der 3 Monate alten Tiere lag zwischen 190 und 210 Gramm.

Alle Tiere wurden unter gleichen und konstanten Bedingungen gehalten (Die Temperatur im Tierstall lag zwischen 24 und 26°C, die Luftfeuchtigkeit zwischen 50 und 70%).

Die mit ^{14}C -PVP-Jod K 17 behandelten Tiere wurden von den mit ^{14}C -PVP-Jod K 28 behandelten Tiere getrennt in Gruppen von je 6 Tieren in Makrolon^R-Käfigen untergebracht. Bei den Ausscheidungsuntersuchungen wurden die Tiere in Einzel-Stoffwechselkäfigen gehalten.

Die Tränkung (Leitungswasser) und Fütterung (Altromin^R-Trockenfutter) erfolgte ad libitum.

Die Tiere wurden jeweils vor der Tötung gewogen.

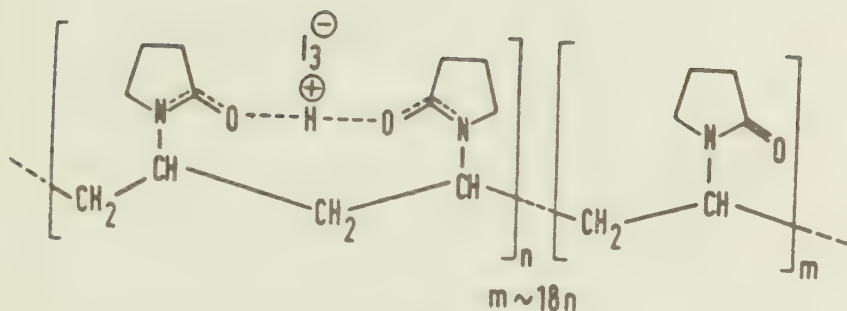
2. Untersuchte Substanzen

Zur Untersuchung kam ^{14}C -markiertes PVP-Jod mit unterschiedlichem mittleren Molekulargewicht und unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung

Zur Herstellung des hier verwendeten PVP-Jod wurde Polyvinylpyrrolidon mit den Viskositätskoeffizienten K 17 und K 28 verwendet.

Die ^{14}C -Markierung erfolgte am α - und β -C-Atom der Vinylgruppe durch das WAA-Isotopenlabor der Firma BASF, Ludwigshafen.

Das ^{14}C -markierte PVP-Jod lag in kristalliner Form vor.

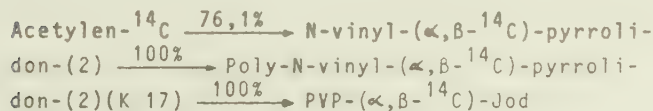


Polyvinylpyrrolidon-Jod (PVP-Jod)

2.1. ^{14}C -PVP-Jod K 17 Präparat Nr. 62/50 (BASF)
 Poly-N-vinyl-(α , B- ^{14}C)-pyrrolidon-(2) $n \approx 20$
 Spezifische Aktivität: $2,108 \pm 0,025$ mCi/g
 K-Wert : $17 \pm 1,35$
 mittl. Mol. Gew. : 6100
 Anteil über 35.000 : 4,36% (durch GPC)

2.2. ^{14}C -PVP-Jod K 28 Präparat Nr. 62/51 (BASF)
 Poly-N-vinyl-(α , B- ^{14}C)-pyrrolidon-(2) $n \approx 27$
 Spezifische Aktivität: $2,069 \pm 0,40$ mCi/g
 K-Wert : $28 \pm 0,85$
 mittl. Mol. Gew. : 30.000
 Anteil über 35.000 : 25,13% (durch GPC)

Synthesestufen:



2.3. Versuchsdauer

Die Versuche wurden in der Zeit von Februar 1980 bis September 1 1980 durchgeführt

3. Versuchsdurchführung

3.1. Herstellung, Dosierung und Applikation der Injektionslösung

3.1.1. Herstellung

Die Herstellung der Injektionslösung erfolgte unter Berücksichtigung der gewünschten Dosis sowie der spezifischen Radioaktivität der Substanzen.

Für je eine Gruppe von 6 Tieren wurde eine 0,83 %-ige ^{14}C -PVP-Jod-Lösung unter Verwendung einer Feinwaage wie folgt hergestellt:

35 mg ^{14}C -PVP-Jod K 17 bzw. K 28

1 %-ige äthanolische Phosphatpufferlösung ad 4,2 ml

Zusammensetzung der Phosphatpufferlösung:

Einwaage (g/ltr.)		Mol.-Gew.		mmol/ltr.
1,780	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	178	PO_4^{3-}	10
			Na^+	20
0,298	KCl	74,557	K^+	4
			Cl^-	4
6,429	NaCl	55,448	Na^+	110
			Cl^-	110
				258

pH-Wert der fertigen Injektionslösung:

7,02 für ^{14}C -PVP-Jod-Lösung K 17

7,11 für ^{14}C -PVP-Jod-Lösung K 28

3.1.2. Dosierung und Applikation

Von obiger Lösung erhielt jedes Tier 0,6 ml entsprechend 25 mg/kg Körpergewicht ($\hat{=}$ 50 μCi /kg Körpergewicht) mittels einer 1-ml-Tuberkulinspritze intraperitoneal appliziert.

0,6 ml wurden zur Herstellung einer Standard-Probe für die Szintillationsmessung verwendet.

3.2. Probengewinnung und Aufbereitung

3.2.1. Ausscheidungsproben

3.2.1.1. Urin und Faeces

Für die Ausscheidungsuntersuchungen in Urin und Faeces wurden je 6 Tiere einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten. Urin und Faeces wurden getrennt gesammelt und nach 12 und 24 Stunden sowie nach 3, 6, 12 und 30 Tagen entnommen.

Vor jeder Urinentnahme wurde der Käfig mit Aqua dest. ausgespült, die Gesamtflüssigkeitsmenge in einem Meßkolben registriert und davon ein Aliquot von je 1 ml abpipetiert.

Der Kot wurde über mehrere Tage bei Raumtemperatur getrocknet, homogenisiert und gewogen. Je zwei Aliquots von je ca. 100 mg wurden in Probengläschen eingewogen und mit je 1,5 ml Gewebelöser (Protosol^R) versetzt.

3.2.1.2. Ausatemluft

Zur Messung der Ausatemluft wurde die Versuchstiere in einen luftdicht verschlossenen Stoffwechselbehälter gebracht, Preßluft mit definiertem Flow (unter Verwendung eines Rotameters) durch den Stoffwechselbehälter und durch drei hintereinandergeschaltete, mit je 60 ml einer CO₂ absorbierenden Flüssigkeit (Carbosorb^R) gefüllte Waschflaschen geleitet.

Über einen Zeitraum von 12 Stunden wurde das Carbosorb^R alle 60 Minuten ausgetauscht, die verbrauchte Menge in einem Meßzylinder festgestellt und je ein Aliquot von 1 ml in Probengläschen abpipetiert.

3.2.1.3. Galle

Zur Gewinnung der Galleflüssigkeit wurden die Tiere mit Ketanest^R/Rompun^R narkotisiert, laparotomiert und der Ductus choledochus katheterisiert.

Die Galle wurden von je 7 Tieren jeder Gruppe in vorher gewogene Probengläschen geleitet und in Sammel-

perioden von je 15 Minuten in den ersten 2 Stunden, je 30 Minuten bis 4 Stunden und darauf je 60 Minuten über 12 Stunden gesammelt.

Während der Untersuchung erhielten die Tiere über die Schwanzvene je 1 ml/h 10 %-ige Glucoselösung und Sterofundin^R zur Ernährung und Elektrolytsubstitution infundiert.

3.2.2. Probengewinnung aus Blut, Peritonealflüssigkeit und Organen

Nach 0,5, 2, 4, 6, 12 und 24 Stunden sowie nach 3, 6, 12, 30 und 90 Tagen erfolgte bei je 6 Tieren pro Gruppe die Entnahme des genannten Untersuchungsmaterials.

Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert und durch Perfusion von je 30 ml physiologischer Kochsalzlösung über die Schwanzvene und Entblutung über die Vena jugularis, wobei die Vena jugularis nach kaudal ligiert wurde, getötet.

Zur Bestimmung der Radioaktivität im Blut wurde vor der Perfusion aus der eröffneten Vene ein Aliquot von 200 µl entnommen.

Die Gesamtblutmenge wurde auf 5 % des Gesamtkörpergewichts festgelegt (nach: HAGEMANN, E., Ratte und Maus, Verlag W. de Gruyter, Berlin 1960)

Vor der Organentnahme wurde die Bauchhöhle zur Erfassung der verbliebenen Radioaktivität mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, die Spülflüssigkeit abgesaugt, gewogen und ein Aliquot von je 0,5 ml entnommen.

Anschließend wurden die Organe (Leber, Lunge, Nebennieren, Schilddrüse, Milz, Nieren, Pankreas) entnommen und die Gesamtgewichte ermittelt. Bei niedrigen Organgewichten (Schilddrüse, Nebennieren) wurden die ganzen Organe, sonst je 3 Aliquots von ca. 100 mg Feuchtgewebe in Probengläschen eingewogen. Von der Skelettmuskulatur wurden zwei Aliquots aus dem

Musculus glutaeus entnommen. Das Gesamtmuskelgewicht wurde auf 45 % des Gesamtkörpergewichts festgelegt (nach: HAGEMANN, E., Ratte und Maus, Verlag de Gruyter, Berlin 1960)

Die nicht flüssigen Proben wurden mit je 1,5 ml Gewebelöser (Protosol^R) versetzt und nach völliger Auflösung der Gewebe mit 0,2 ml 30%-igem H₂O₂ (Peroxyd^R) behandelt.

3.2.3. Bestimmung der Radioaktivität im Restkadaver

Die Tierkörper, bei denen nach 30 Tagen die Organe entnommen waren, wurden zur Untersuchung der Restaktivität zerkleinert, homogenisiert und je 3 Aliquots zu ca. 100 mg mit 1,5 ml Gewebelöser (Protosol^R) versetzt, mit 0,2 ml 30 %-igem H₂O₂ behandelt.

4. Analytische Methoden

4.1. Messung der Radioaktivität

Zur Bestimmung der Radioaktivität wurden alle Proben mit je 10 ml der Szintillationsflüssigkeit Instagel^R, bei den Carbosorb^R-haltigen Proben mit Permafluor^R versetzt.

Die Messung der Proben erfolgte in einem Flüssigkeitsszintillationszählgerät (Packard-Tri-Carb^R Typ 3380) mit externem Standard gegen eine Vergleichsprobe, die 1 % der gegebenen Radioaktivität enthielt.

In einem Vorversuch war durch Zugabe definierter Aktivität das Maximalgewicht der Gewebsproben ermittelt worden, bei welchem noch 100 % der zu den Proben gegebenen Radioaktivität wiedergefunden wurde. Dabei wurde festgestellt, daß die einzelnen Gewebsproben ein Gewicht von 250 mg nicht wesentlich übersteigen sollten, da sonst mit einem wachsenden Verlust an Zählausbeute zu rechnen ist.

Der Szintillationszähler druckte für jede Probe die ipm (Impulse pro Minute) und die ratio zum externen Standard aus.

4.2. Auswertung

Zur Quenchkorrektur wurde eine den Zählausbeuten einer Standard-Quenchreihe angepaßte quadratische Funktion verwendet, mit deren Hilfe sich aus der gemessenen Radioaktivität (ipm) die tatsächliche Radioaktivität der einzelnen Proben mittels eines Prozeßrechners errechnen ließ. Damit konnte die Berechnung der prozentualen Verteilung der gegebenen Dosis sowie der Konzentration des ^{14}C -markierten PVP in den Organen, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungsprodukten erfolgen.

Zur Beschreibung der jeweiligen Ergebnisse in den Tiergruppen werden die Medianwerte sowie die Spannweite in Form von Minimal- und Maximalwerten angegeben.

Zur Darstellung der Resorptionsverhältnisse der unterschiedlichen ^{14}C -PVP-Moleküle aus der Peritonealhöhle wurden die errechneten Werte in Prozent der gegebenen Dosis gegen die Zeit in ein halblogarithmisches Koordinatensystem eingetragen.

In derselben Weise wurden Verteilung und Konzentration von ^{14}C -PVP K 17 und K 28 im Blut und in den Organen sowie die Ausscheidungsverhältnisse in Urin und Faeces, der Gesamtausscheidung sowie in der Galle in Abhängigkeit von der Zeit grafisch dargestellt.

Zur Darstellung der unterschiedlichen Verteilung von ^{14}C -PVP K 17 und K 28 sowie deren unterschiedliche Konzentration in den untersuchten Geweben und Körperflüssigkeiten wurden unter Beibehaltung einer Skalierung Säulendiagramme für jedes einzelne Kompartiment angefertigt. Der Übersichtlichkeit wegen wurde auf die Darstellung der Spannweiten in den Säulendiagrammen und Kurven verzichtet. Diese sind jedoch ebenso wie die Irrtumswahrscheinlichkeiten aus den über den Abbildungen angebrachten Tabellen ersichtlich.

Zur besseren Beurteilung der Elimination der untersuchten Substanzen aus dem Blut und den Organen wurden

je eine synoptische Darstellung in Form von Polygonzügen über der Zeit gewählt.

Zur Darstellung der unterschiedlichen Resorptions-, Verteilungs-, Retentions- und Ausscheidungsverhältnisse im Vergleich beider untersuchter Substanzen wurden mit dem 'Wilcoxon-Test für zwei Stichproben' die Signifikanzschranken ermittelt und in den genannten Tabellen den jeweiligen Werten zugeordnet.

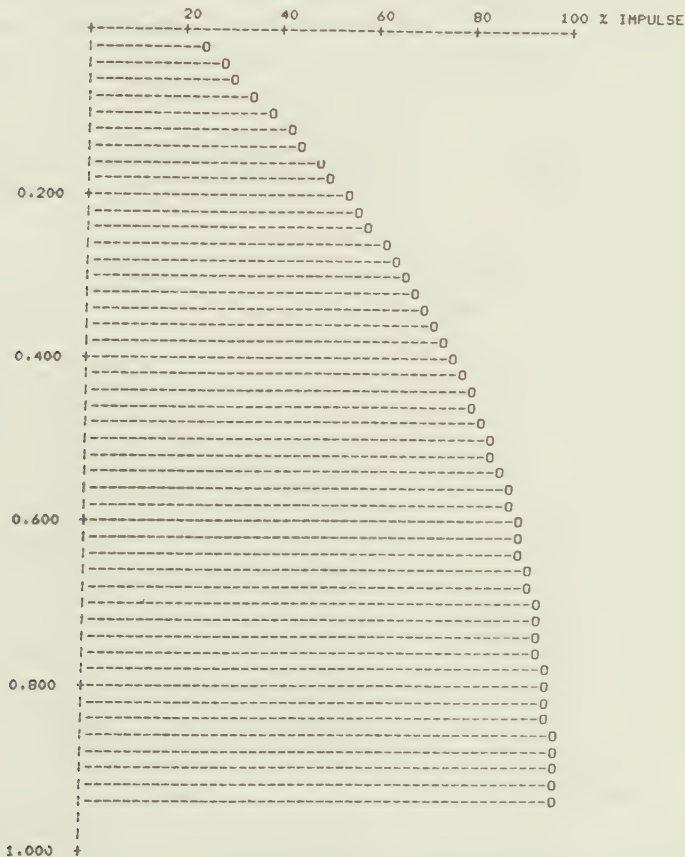


Abb.: Eichkurve zur Ermittlung der tatsächlichen Radioaktivität bei gemessenen ipm des externen Standards in einem Packard-Tri-Carb Szintillationszähler des Typs 3380

C. E r g e b n i s s e

1. Der Nachweis der Radioaktivität in der Bauchhöhle und die Resorption von ^{14}C -markiertem PVP nach intra-peritonealer Applikation

Die Resorption aus der Bauchhöhle erfolgte für ^{14}C -PVP K 17 schneller als für ^{14}C -PVP K 28

30 Minuten nach der Applikation von ^{14}C -PVP K 17 waren im Sekret der Bauchhöhle nur noch 36,01 % der injizierten Gesamtradioaktivität nachweisbar (s. Abb. und Tab. 1a). Dementsprechend waren bis zu diesem Zeitpunkt 63,99 % der gegebenen Dosis von ^{14}C -PVP K 17 peritoneal resorbiert (Tab. 1b).

Nach 4 Stunden waren bereits 96,44 %, nach 12 Stunden 99,55 % nicht mehr in der Bauchhöhle nachweisbar.

Die geringe Restaktivität fiel dann sehr langsam ab.

Nach 12 Tagen waren 99,99 % resorbiert und erst bei den Messungen nach 90 Tagen fand sich keinerlei Aktivität in der Bauchhöhle mehr.

Die Resorption von ^{14}C -PVP K 28 erfolgte demgegenüber statistisch signifikant langsamer (Abb. und Tab. 1a).

30 Minuten nach Gabe der Gesamtdosis der höhermolekularen Substanz fanden sich in der Bauchhöhle noch 44,57 % des ^{14}C -PVP K 28 (Abb. und Tab. 1a).

Die Resorptionsquote betrug in dieser ersten schnellen Phase der Elimination aus der Bauchhöhle 55,43 % (Tab. 1b).

Nach 4 Stunden waren 87,07 %, nach 12 Stunden 98,09 % resorbiert. Ein der Resorptionsquote des ^{14}C -PVP K 17 vergleichbarer Wert über 99 % der Dosis konnte erst nach 24 Stunden mit 99,21 % ermittelt werden (Tab 1b).

Auf 0,01 % der applizierten Dosis war die Aktivität beim ^{14}C -PVP K 17 nach 12 Tagen, beim ^{14}C -PVP K 28 erst nach 56 Tagen abgefallen.

Obwohl beide Substanzen in der Anfangsphase der Elimination aus der Bauchhöhle rasch über peritoneale Resorptionsmechanismen in die Lymph- beziehungsweise Blutbahn gelangen:

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtumswahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	36,01	28,92	43,47	0,10	4	44,57	37,85	53,25
2	6	12,31	7,78	13,72	0,01	6	25,90	19,07	28,37
4	6	3,56	2,01	4,65	0,01	5	12,93	10,24	20,68
6	6	2,34	0,87	3,19	0,05	6	5,22	1,89	7,24
12	6	0,45	1,16	1,44	0,01	6	1,91	1,49	2,34
24	6	0,21	0,14	0,24	0,01	5	0,79	0,52	1,17
3 Tg.	6	0,05	0,04	0,07	0,01	5	0,25	0,17	0,40
6	6	0,03	0,02	0,03	0,01	4	0,11	0,07	0,14
12	6	0,01	0,01	0,02	0,01	6	0,06	0,04	0,08
30	5	0,01	0,01	0,02	0,01	6	0,03	0,01	0,05
90	6	0,00	-	-	-	6	0,00	-	-

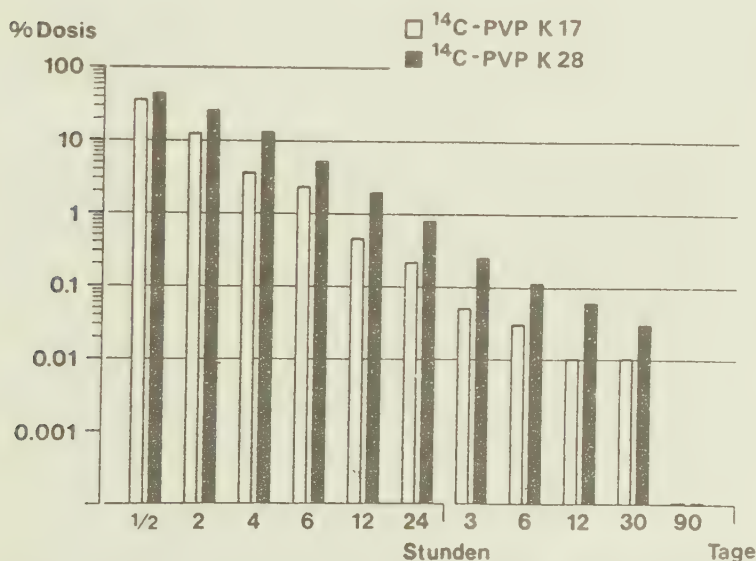


Abb. und Tab. 1a: Die Restaktivität von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Bauchhöhle nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$

Zeit	¹⁴ C-PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	¹⁴ C-PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$ (kum.)	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$ (kum.)	Min.	Max.
0,5 h	5	63,99	entfällt		0,10	4	55,43	entfällt	
2	6	87,69			0,01	6	74,10		
4	6	96,44			0,01	5	87,07		
6	6	97,66			0,05	6	94,78		
12	6	99,55			0,01	6	98,09		
24	6	99,79			0,01	5	99,21		
3 Tg.	6	99,95			0,01	5	99,75		
6	6	99,97			0,01	4	99,89		
12	6	99,99			0,01	6	99,94		
30	5	99,99			0,01	6	99,97		
90	6	100,00			-	6	100,00		

Tab. 1b: Die Resorption von ¹⁴C-PVP K 17 und ¹⁴C-PVP K 28 aus der Bauchhöhle nach intraperitonealer Gabe von ¹⁴C-PVP-Jod unterschiedlicher Molekulargewichte und unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung ¹⁾

waren 30 Tage nach Versuchsbeginn noch geringe Restaktivitäten in der untersuchten Peritonealflüssigkeit nachzuweisen. Diese betrugen bei der niedermolekularen Substanz 0,01 %, bei der höhermolekularen 0,03 % der Ausgangsdosis.

90 Tage nach Versuchsbeginn waren beide untersuchte Substanzen in der Bauchhöhle nicht mehr nachweisbar. Der Verlauf der Elimination beider Substanzen aus der Bauchhöhle entspricht einer schnelle Anfangs- sowie einer langsamen Terminalphase.

¹⁾ Die untersuchten Substanzen wurden je 6 Tieren für jeden Untersuchungszeitpunkt und jede Substanz verabreicht. Wenn in den Tabellen in Einzelfällen eine geringere Tieranzahl aufgeführt wird, ist dies erklärt durch Narkose- bzw. Perfusionszwischenfälle. Auch Tiere, die die Injektion nicht korrekt in die Bauchhöhle erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

2. Die Verteilung der Radioaktivität im Blut und den untersuchten Organen

2.1. Der Nachweis von ^{14}C -PVP im Blut

Die höchste Aktivität des ^{14}C -PVP K 17 im Blut fand sich bereits nach 30 Minuten mit 4,12 % der gegebenen Dosis. Demgegenüber steht eine statistisch signifikant geringere Aktivität ($p \leq 0,02$) des ^{14}C -PVP K 28, von dem nach 30 Minuten nur 1,65 % der gegebenen Dosis im Blut nachgewiesen wurden.

Die Anreicherung von ^{14}C -PVP K 28 erfolgte kontinuierlich bis zu einem Höchstwert von 10,12 % der Dosis nach 6 Stunden (Abb. u. Tab. 2), während zum selben Zeitpunkt nur 1,36 % der Dosis der niedermolekularen Substanz festzustellen war.

Nach 3 Tagen war noch eine Restaktivität von 2,19 % des ^{14}C -PVP K 28 gegenüber lediglich 0,38 % des ^{14}C -PVP K 17 nachzuweisen, obwohl beide Substanzen nach 3 Tagen bereits zu mehr als 99,75 % aus der Bauchhöhle resorbiert waren. Dies ist bereits ein Hinweis auf die unterschiedlichen Verteilungsräume der untersuchten Substanzen im Organismus der Ratte. Die Charge mit dem niedrigeren mittleren Molekulargewicht verfügt über den größeren Verteilungsraum, was anhand der Organuntersuchungen bestätigt wird. Nach 90 Tagen ist keinerlei Aktivität des ^{14}C -PVP K 17 mehr im Blut nachzuweisen. Die höhermolekulare Substanz weist nach 90 Tagen noch eine minimale Restaktivität von 0,01 % der Dosis im Blut auf.

2.2. Der Nachweis von ^{14}C -PVP in verschiedenen Organen

In den untersuchten Organen fand sich der größte Teil des retinierten Materials in der quergestreiften Muskulatur.

Auch hier war die höchste Aktivität des ^{14}C -PVP K 17 bereits nach 30 Minuten mit 9,22 % der Ausgangsdosis erreicht (Abb. u. Tab. 3).

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtumswahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	4,12	3,92	6,00	0,02	4	1,65	1,25	2,08
2	6	2,18	1,78	2,89	0,05	6	3,52	2,57	5,21
4	6	2,14	1,81	2,69	0,01	5	7,66	3,25	10,25
6	6	1,36	1,13	1,72	0,01	6	10,12	8,33	11,73
12	6	1,32	1,16	1,44	0,01	6	8,16	6,23	8,94
24	6	1,01	0,87	1,12	0,01	5	5,91	5,07	6,97
3 Tg.	6	0,38	0,21	0,97	0,01	5	2,19	1,55	3,05
6	6	0,16	0,12	0,23	0,10	4	0,36	0,17	0,90
12	6	0,03	0,02	0,03	0,01	6	0,19	0,14	0,22
30	5	0,02	0,02	0,03	0,01	6	0,10	0,08	0,19
90	6	0,00	-	-	0,01	6	0,01	0,01	0,02

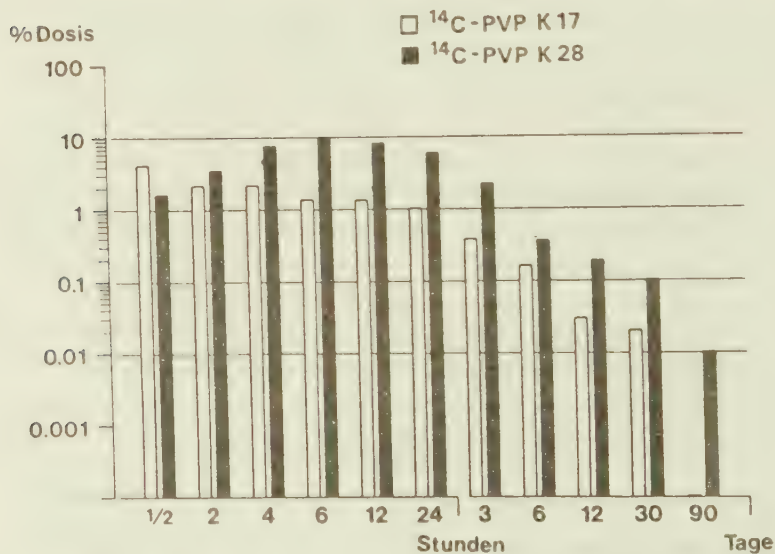


Abb. und Tab.2: Die Verteilung von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im Blut nach intra-peritonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$

Im Laufe der Untersuchung fielen die Werte bis auf 0,45 % der Dosis nach 90 Tagen ab. Es befanden sich demnach am Ende der Untersuchung nach 90 Tagen noch 5 % der bereits nach 30 Minuten im Muskelgewebe nachgewiesenen Radioaktivität von ^{14}C -PVP K 17.

Einen anderen Verlauf nahm der Nachweis des ^{14}C -PVP K 28 im Muskel. Hier schwankten die Werte sowohl bei den Kurzzeit- als auch bei den Langzeituntersuchungen zwischen 3 und 4 % der gegebenen Dosis (Abb.u.Tab.3). Bei den weiterhin untersuchten Organen wurden entsprechend ihrer unterschiedlichen Feuchtgewichte differierende Absolutmengen an radioaktiver Substanz wiedergefunden. Während nach 30 Minuten in der Leber 1,83 % und in den Nieren 2,48 % der Dosis des ^{14}C -PVP K 17 nachgewiesen wurden, fanden sich in den Lungen nur 0,32 %, im Pankreas 0,48 %, in der Milz 0,05 %, in den Nebennieren 0,01 % und in der Schilddrüse 0,002 % der instillierten Gesamtdosis. Die Recovery in diesen Organen beträgt einschließlich des Muskelgewebes nach 30 Minuten 14,39 %. Nach 2 Stunden ist sie auf 5,47 %, nach 24 Stunden auf 2,38 % und nach 90 Tagen auf 0,81 % der Gesamtdosis abgesunken.

Die Aktivität des ^{14}C -PVP K 28 in den Organen nahm einen anderen Verlauf. Nach 30 Minuten enthalten alle untersuchten Organe (einschließlich Muskelgewebe) 4,86 % der Ausgangsdosis, nach 2 Stunden 5,97 %, nach 24 Stunden 5,31 % und nach 90 Tagen noch 3,57 % der Dosis.

Die Zahlenwerte der absoluten Verteilung beider Substanzen in den Organen sowie die grafischen Darstellungen des Verlaufs sind den Abbildungen und Tabellen 6 bis 10 zu entnehmen.

Eine genauere Beurteilung, insbesondere im Hinblick auf eine organvergleichende Bewertung einer möglichen längerfristigen Ablagerung des Polyvinylpyrrolidons unterschiedlichen Molekulargewichts in speicherungs-fähigem Gewebe kann erst durch die Berechnung der Kon-

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtumswahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	9,22	7,98	10,20	n.s..	4	2,94	2,14	10,09
2	6	3,94	2,12	7,26	n.s.	6	4,37	2,93	5,70
4	6	1,68	0,92	4,22	0,02	5	3,95	2,76	4,41
6	6	1,53	1,11	2,14	0,01	6	3,19	2,36	6,96
12	6	1,16	1,04	3,28	0,01	6	4,27	2,54	7,54
24	6	1,38	0,87	1,49	0,01	5	2,85	2,26	5,05
3 Tg.	6	0,76	0,64	1,14	0,01	5	3,01	1,89	13,35
6	6	0,81	0,73	1,32	0,01	4	2,94	3,82	5,03
12	6	1,11	0,51	3,11	0,01	6	3,64	2,55	7,30
30	5	0,59	0,37	0,76	0,01	6	3,57	1,80	14,74
90	6	0,45	0,34	1,06	0,01	6	2,79	1,27	4,99

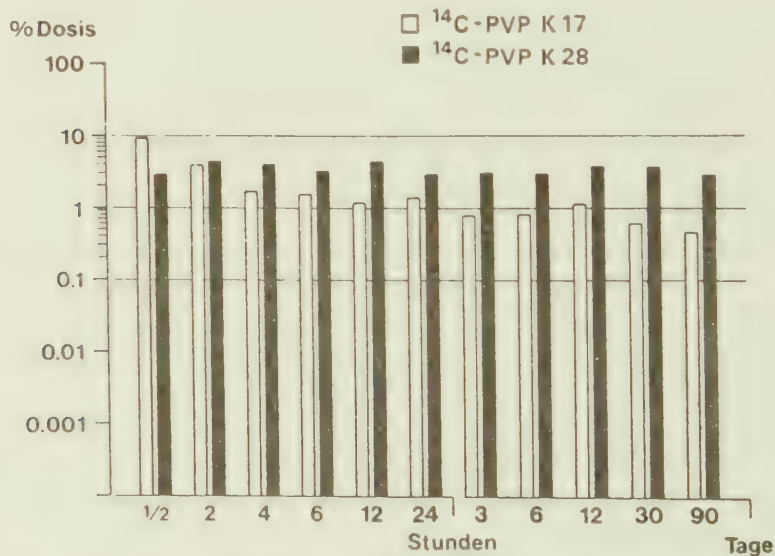


Abb. und Tab. 3: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im quergestreiften Muskelgewebe nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$

zentration der Radioaktivität in Prozent der Dosis pro Gramm des Feuchtgewebes erzielt werden.

Evident wird dies am Beispiel des Muskelgewebes. Unter Berücksichtigung des erheblichen Anteils des Gesamtmuskelgewichts am Gesamtkörpergewicht der Ratte (45 %) ergeben sich dort wesentlich niedrigere Konzentrationen für beide Substanzen als in allen anderen Organen.

Die Konzentration in der quergestreiften Muskulatur liegt beim ^{14}C -PVP K 17 mit 0,01 % bis 0,02% der gegebenen Dosis pro Gramm Feuchtgewebe über die gesamte Versuchsdauer signifikant unter der Konzentration des ^{14}C -PVP K 28 mit 0,03 % bis 0,05 % ($p \leq 0,05$ bis 0,01).

Der Konzentrationsverlauf ist in Abb.u. Tab 13 umfangreich dargestellt (vergleiche dazu Abb. u. Tab. 3).

Die Gewebekonzentrationen in allen anderen Organen sind für das ^{14}C -PVP K 17 durchschnittlich um den Faktor zwei, für das ^{14}C -PVP K 28 sogar um den Faktor vier bis sechs erhöht.

Abbildung 4 und 5 zeigen in synoptischer Darstellungsweise die Konzentrationsverläufe beider untersuchter Substanzen in allen untersuchten Organen über die gesamte Versuchsdauer.

Hier wird deutlich, daß das die niedermolekulare Substanz ihre Konzentrationsmaxima in den Organen bereits nach 30 Minuten erreicht. In der Leber fanden sich 0,21 %, in den Lungen 0,24 %, in den Nebennieren 0,29 %, in der Schilddrüse 0,17 %, in der Milz 0,21 %, in der Niere 1,81 %, im Pankreas 0,57 % und im Muskel lediglich 0,11 % der Dosis pro Gramm Feuchtgewebe.

Da die maximale Anreicherung des ^{14}C -PVP K 17 in den Organen vor der ersten Bestimmung der Aktivität nach Applikation der Lösung in die Bauchhöhle stattfindet, läßt sich mit den Messungen nach 30 Minuten sowie nach 2 und 4 Stunden ein Teil der schnellen Eliminationsphase aus den Organen dokumentieren.

Die Konzentrationen, welche nach der schnellen anfänglichen Verteilung erreicht waren, fallen innerhalb der

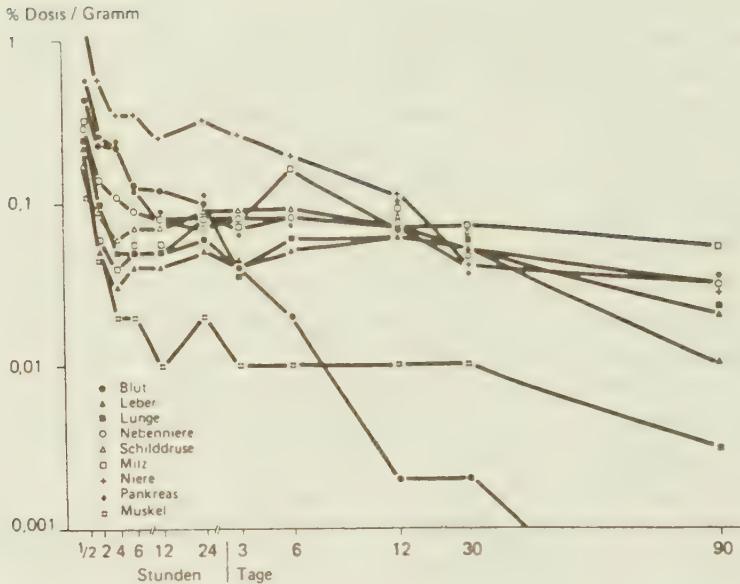


Abb. 4: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP in verschiedenen Organen und im Blut nach intraperitonealer Applikation von ^{14}C -PVP-Jod K 17

ersten 6 Stunden in Schilddrüse und Nebennieren auf durchschnittlich 30 %, in den übrigen Organen auf 20 % der nach 30 Minuten gemessenen Werte ab.

Die nach 6 Stunden erreichten Organkonzentrationen markieren den Übergang der raschen Evasion von ^{14}C -PVP K 17 aus den Organen zum Stadium der längerfristigen Retention in den beschriebenen Zellsystemen.

Als Hauptausscheidungsorgan bildet die Niere eine Ausnahme. Verglichen mit den anderen Organen weist sie nicht nur eine höhere initiale Konzentration auf. Im weiteren Verlauf liegen die Meßwerte jeweils deutlich über den in anderen Organen ermittelten Spiegel. Lediglich in der langsamen terminalen Eliminationsphase gleichen sich die

% Dosis/Gramm

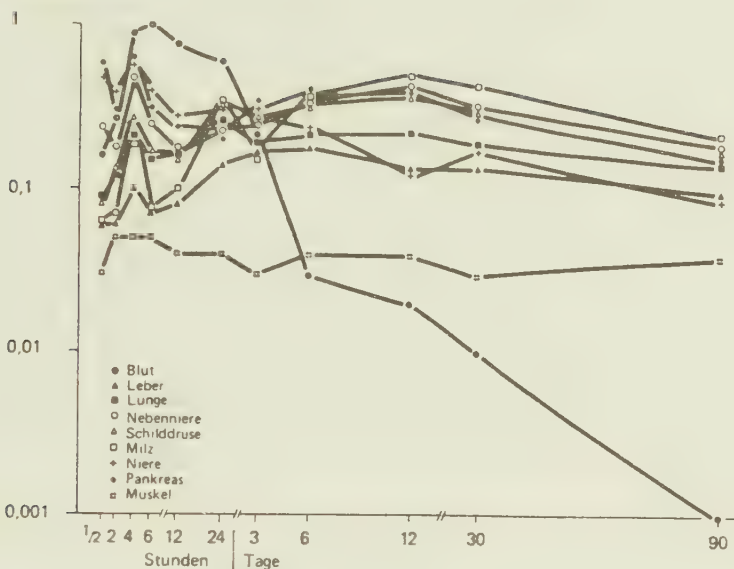


Abb. 5: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP in verschiedenen Organen und im Blut nach intraperitonealer Applikation von ^{14}C -PVP-Jod K 28

Werte denen der anderen Organe an. Diese nehmen, von einer gewissen, experimentell bedingten Schwankungsbreite abgesehen, einen vergleichbaren Verlauf, sowohl hinsichtlich ihrer Konzentrationen, als auch der kontinuierlichen langsamen terminalen Eliminationsphasen.

In Abb.4 wird deutlich, daß in allen Organen noch nach 90 Tagen radioaktives PVP K 17 lagert. Dabei zeigt die Milz mit 0,05 % der Dosis/Gramm die größte Speicherkapazität, gefolgt von Pankreas (0,03%), Nebennieren (0,03%) und Nieren (0,03%). In Lunge und Leber fanden sich jeweils 0,02% der Dosis pro Gramm. Die Schilddrüse speicherte lediglich 0,01% und das Muskelgewebe nur 0,003% der Dosis pro Gramm untersuchtem Feuchtgewebe.

Während der Konzentrationsverlauf bei den Bestimmungen für das ^{14}C -PVP K 17 in den Organen eine stetig abfallende Tendenz aufweist, finden sich im Vergleich dazu für das ^{14}C -PVP K 28 verzögerte Konzentrationsmaxima, quantitativ stärkere Speicherungerscheinungen, eine langsamere terminale Elimination und im Zusammenhang damit höhere Gewebespiegel bei Abschluß der Untersuchungen.

Für das höhermolekulare ^{14}C -PVP K 28 lagen die Konzentrationsmaxima zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den Organen vor: Mit 0,05% bereits nach 30 Minuten in der Muskulatur, nach 4 Stunden mit 0,56% in den Nieren, mit 0,61% im Pankreas und mit 0,47% in den Nebennieren, nach 24 Stunden mit 0,27% in den Lungen, nach 6 Tagen mit 0,18% in der Leber, nach 12 Tagen mit 0,51% in der Milz und mit 0,38% in der Schilddrüse.

Der langfristige Eliminationsverlauf aus den Organen war für das ^{14}C -PVP- K 28 durch einen langsamen Abfall in allen Organen gekennzeichnet. In Abb. 5 ist dieser Verlauf graphisch dargestellt. Die Speicherungerscheinungen, die nach drei Tagen in allen Organen mit Konzentrationen zwischen 0,17% und 0,32% der Dosis pro Gramm untersuchtem Feuchtgewebe gefunden werden, liegen statistisch signifikant über den Ergebnissen für das niedermolekulare ^{14}C -PVP K 17 (Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,01$). Eine Ausnahme bildet die Niere. Im Vergleich der Konzentrationen beider Substanzen in der Niere lassen sich signifikante Unterschiede nur in der Anfangsphase bis zwei Stunden nach Applikation und bei der Retention nach Ablauf von 30 Tagen feststellen. Durch eine schnelle Invasionsphase des ^{14}C -PVP K 17 liegt die Konzentration im Nierengewebe deutlich über den Werten, die für das ^{14}C -PVP K 28 ermittelt wurden ($p \leq 0,01$). Während der späten Evasionsphase überwiegt, wie in den anderen Organen, auch in der Niere die Speicherung von ^{14}C -PVP K 28 ($p \leq 0,01$).

Eine ausgeprägte Gewebskonzentration der höhermolekularen Charge wurde in der Milz registriert. Nach 12 Tagen wurde ein Wert von 0,51% der Dosis/Gramm ermittelt. Nur 10% dessen

betrug die Konzentration der niedermolekularen Substanz in der Milz zum gleichen Meßzeitpunkt. Nach 90 Tagen besteht immer noch ein Spiegel von 0,23% der Dosis/Gramm. Die Nebennieren speichern nach 90 Tagen noch 0,20%, die Schilddrüse 0,19%, das Pankreas 0,16%, die Lungen 0,15%, die Leber 0,10% und die Nieren 0,09% der gegebenen Gesamtdosis pro Gramm Gewebe des ^{14}C -PVP K 28. Die Konzentrationen in der Muskulatur liegen wie auch bei der niedermolekularen Substanz mit 0,03% in einem wesentlich tieferen Bereich.

Insgesamt fanden sich für das ^{14}C -PVP K 28 über den gesamten Versuchszeitraum signifikant stärkere Speichervorgänge, die nach 90 Tagen gegenüber dem ^{14}C -PVP K 17 in allen untersuchten Organen etwa um den Faktor vier erhöht waren.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	1,83	1,05	2,33	0,02	4	0,48	0,38	0,51
2	6	0,47	0,35	0,63	n.s.	6	0,57	0,46	0,70
4	6	0,31	0,22	1,14	0,10	5	0,81	0,73	1,01
6	6	0,26	0,16	0,30	0,01	6	0,50	0,28	0,58
12	6	0,36	0,29	0,45	0,01	6	0,72	0,40	0,86
24	6	0,36	0,30	0,42	0,01	5	1,17	1,10	1,85
3 Tg.	6	0,35	0,17	0,41	0,01	5	1,25	1,15	1,82
6	6	0,46	0,29	0,70	0,01	4	1,57	1,39	1,62
12	6	0,47	0,42	1,10	0,02	6	1,21	0,87	3,72
30	5	0,45	0,38	0,51	0,01	6	1,05	0,85	1,12
90	6	0,19	0,16	0,20	0,01	6	0,69	0,57	0,92

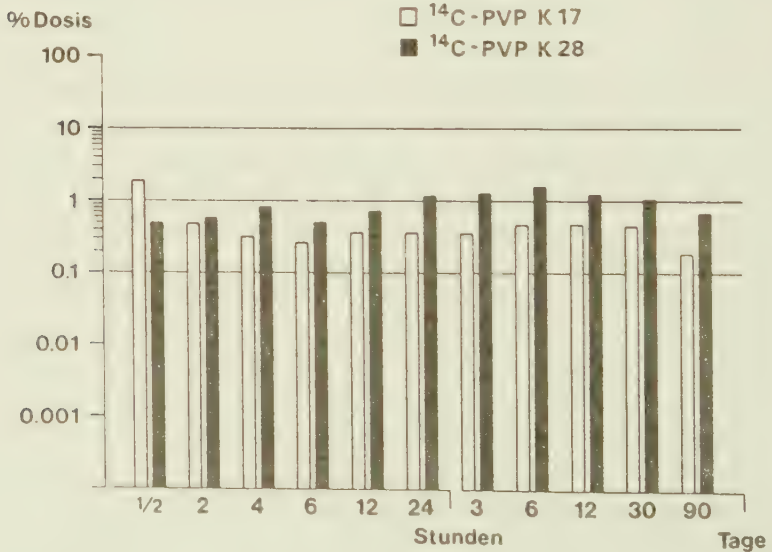


Abb. und Tab. 6: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Leber nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,32	0,20	0,36	0,02	4	0,16	0,10	0,17
2	6	0,12	0,10	0,14	0,01	6	0,17	0,16	0,22
4	6	0,08	0,04	0,38	0,01	5	0,40	0,29	0,47
6	6	0,07	0,05	0,09	0,01	6	0,19	0,13	0,32
12	6	0,07	0,05	0,10	0,01	6	0,18	0,17	0,32
24	6	0,08	0,06	0,11	0,01	5	0,43	0,32	0,58
3 Tg.	6	0,06	0,04	0,08	0,01	5	0,27	0,19	0,40
6	6	0,08	0,07	0,11	0,01	4	0,29	0,20	0,39
12	6	0,07	0,05	0,17	0,01	6	0,28	0,24	0,33
30	5	0,06	0,06	0,07	0,01	6	0,23	0,18	0,29
90	6	0,04	0,03	0,06	0,01	6	0,20	0,11	0,42

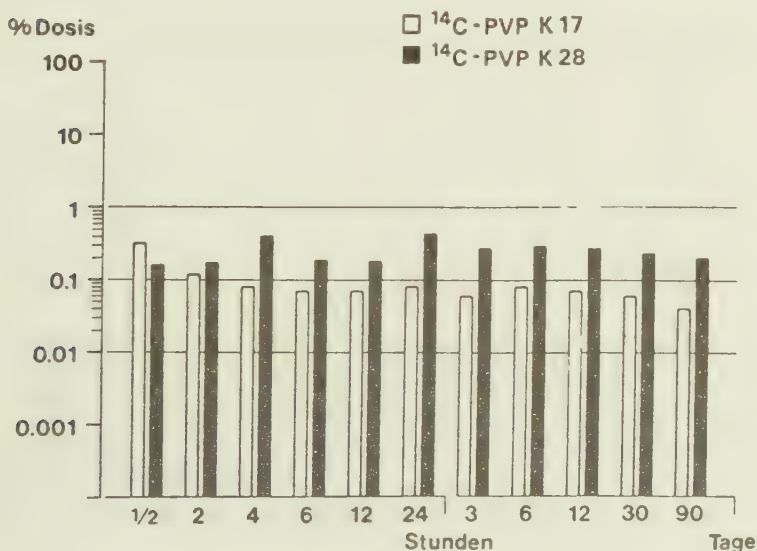


Abb. und Tab. 7: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Lunge nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,01	0,006	0,02	n.s.	4	0,01	0,007	0,01
2	6	0,007	0,005	0,008	n.s.	6	0,01	0,006	0,01
4	6	0,006	0,002	0,01	0,01	5	0,03	0,02	0,03
6	6	0,005	0,003	0,005	0,01	6	0,02	0,01	0,02
12	6	0,004	0,002	0,004	0,01	6	0,01	0,01	0,02
24	6	0,004	0,003	0,008	0,01	5	0,01	0,01	0,01
3 Tg.	6	0,004	0,003	0,006	0,01	5	0,02	0,01	0,02
6	6	0,004	0,004	0,006	0,01	4	0,02	0,01	0,02
12	6	0,004	0,003	0,01	0,01	6	0,02	0,02	0,02
30	5	0,003	0,002	0,003	0,01	6	0,02	0,01	0,03
90	6	0,002	0,002	0,003	0,01	6	0,01	0,01	0,04

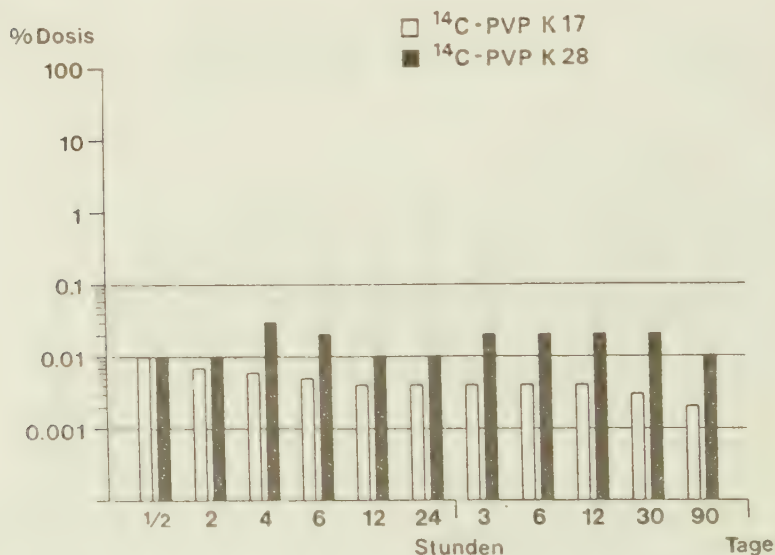


Abb. und Tab. 8: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in den Nebennieren nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,002	0,001	0,004	0,02	4	0,001	0,0006	0,001
2	6	0,001	0,0006	0,002	n.s.	6	0,001	0,0009	0,001
4	6	0,001	0,0007	0,002	0,01	5	0,003	0,002	0,004
6	6	0,001	0,0003	0,001	0,01	6	0,002	0,001	0,003
12	6	0,001	0,0005	0,001	0,01	6	0,003	0,003	0,004
24	6	0,001	0,001	0,001	0,01	5	0,003	0,003	0,004
3 Tg.	6	0,001	0,0008	0,001	0,01	5	0,004	0,002	0,005
6	6	0,001	0,001	0,002	0,01	4	0,005	0,003	0,006
12	6	0,001	0,0004	0,001	0,01	6	0,004	0,004	0,006
30	5	0,001	0,0008	0,001	0,01	6	0,004	0,002	0,005
90	6	0,001	0,0002	0,001	0,01	6	0,001	0,002	0,004

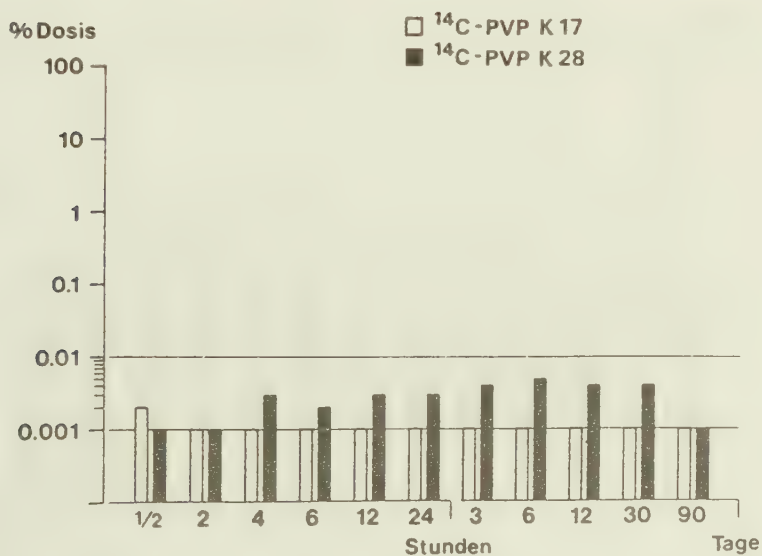


Abb. und Tab. 9: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Schilddrüse nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	^{14}C -PVP K 17					^{14}C -PVP K 28				
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.	Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.	
0,5 h	5	0,05	0,05	0,09	0,02	4	0,03	0,02	0,04	
2	6	0,02	0,02	0,03	n.s.	6	0,02	0,01	0,03	
4	6	0,02	0,01	0,03	0,01	5	0,07	0,06	0,08	
6	6	0,02	0,01	0,03	0,01	6	0,03	0,02	0,03	
12	6	0,02	0,02	0,02	0,01	6	0,04	0,03	0,06	
24	6	0,03	0,03	0,03	0,01	5	0,16	0,12	0,24	
3 Tg.	6	0,03	0,02	0,04	0,01	5	0,08	0,06	0,13	
6	6	0,07	0,04	0,10	0,02	4	0,15	0,08	0,18	
12	6	0,03	0,02	0,05	0,01	6	0,17	0,09	0,31	
30	5	0,03	0,02	0,03	0,01	6	0,17	0,06	0,21	
90	6	0,03	0,02	0,04	0,01	6	0,09	0,07	0,11	

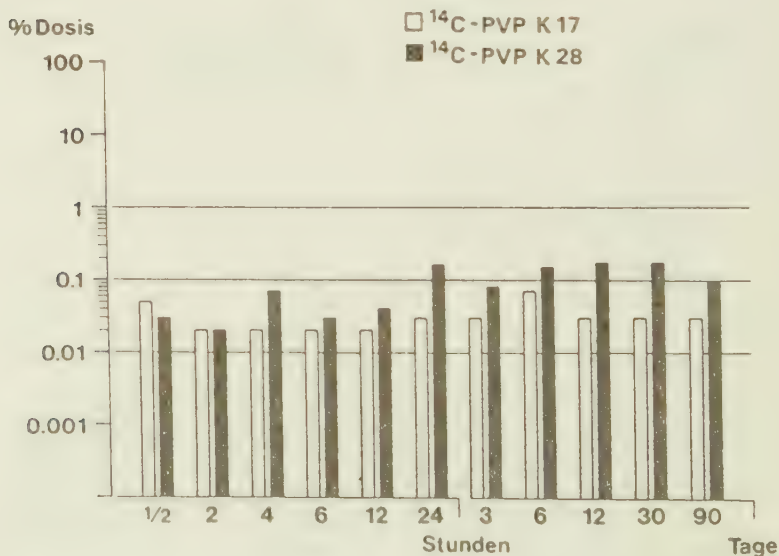


Abb. und Tab. 10: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Milz nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtumswahrsch. $2\sigma \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	2,48	1,79	3,75	0,02	4	0,74	0,57	1,00
2	6	0,71	0,50	1,17	n.s.	6	0,48	0,40	0,62
4	6	0,47	0,40	1,11	n.s.	5	0,77	0,49	0,82
6	6	0,44	0,30	0,47	0,10	6	0,51	0,43	1,00
12	6	0,34	0,30	0,42	0,05	6	0,41	0,37	0,50
24	6	0,46	0,38	0,58	n.s.	5	0,44	0,39	0,56
3 Tg.	6	0,33	0,27	0,37	0,01	5	0,40	0,32	0,52
6	6	0,29	0,14	0,45	n.s.	4	0,31	0,25	0,51
12	6	0,14	0,11	0,24	n.s.	6	0,19	0,13	0,27
30	5	0,06	0,05	0,07	0,01	6	0,25	0,19	0,29
90	6	0,06	0,04	0,09	0,01	6	0,15	0,12	0,17

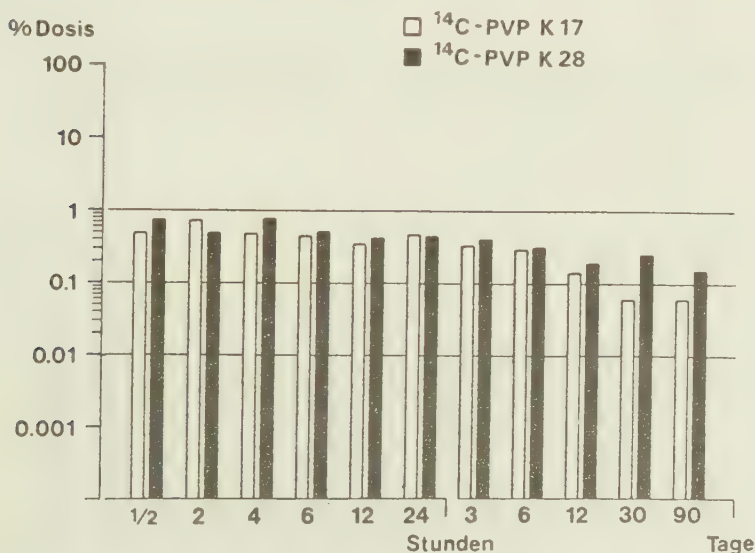


Abb. und Tab. 11: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in den Nieren nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	^{14}C -PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	^{14}C -PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,48	0,31	0,66	n.s.	4	0,49	0,31	0,91
2	6	0,20	0,16	0,25	0,01	6	0,35	0,23	0,59
4	6	0,16	0,09	0,18	0,01	5	0,40	0,26	0,55
6	6	0,10	0,07	0,15	0,01	6	0,24	0,17	0,40
12	6	0,07	0,05	0,10	0,01	6	0,29	0,18	0,42
24	6	0,07	0,05	0,09	0,01	5	0,25	0,13	0,36
3 Tg.	6	0,06	0,05	0,07	0,01	5	0,32	0,24	0,82
6	6	0,08	0,05	0,11	0,01	4	0,32	0,21	0,48
12	6	0,07	0,05	0,09	0,01	6	0,32	0,23	0,47
30	5	0,05	0,04	0,07	0,01	6	0,21	0,16	0,34
90	6	0,04	0,02	0,05	0,01	6	0,14	0,09	0,81

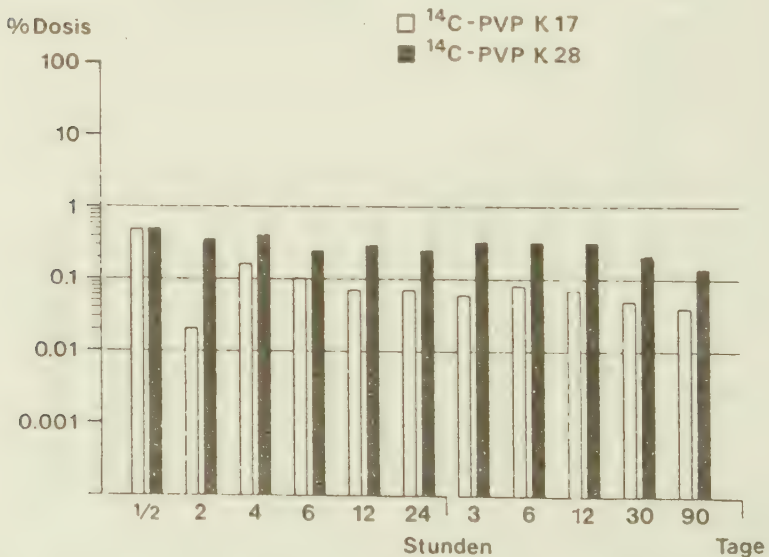


Abb. und Tab. 12: Der Anteil von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im Pankreas nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod.

Zeit	¹⁴ C-PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	¹⁴ C-PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,11	0,09	0,12	n.s.	4	0,03	0,02	0,10
2	6	0,05	0,03	0,09	n.s.	6	0,05	0,03	0,05
4	6	0,02	0,01	0,05	0,05	5	0,05	0,03	0,06
6	6	0,02	0,01	0,03	0,01	6	0,04	0,03	0,08
12	6	0,01	0,01	0,04	0,05	6	0,05	0,03	0,07
24	6	0,02	0,01	0,02	0,01	5	0,04	0,03	0,06
3 Tg.	6	0,01	0,007	0,01	0,01	5	0,03	0,02	0,16
6	6	0,01	0,008	0,01	0,01	4	0,04	0,03	0,06
12	6	0,01	0,005	0,03	0,01	6	0,04	0,03	0,08
30	5	0,01	0,004	0,008	0,01	6	0,04	0,02	0,06
90	6	0,003	0,003	0,01	0,01	6	0,03	0,01	0,05

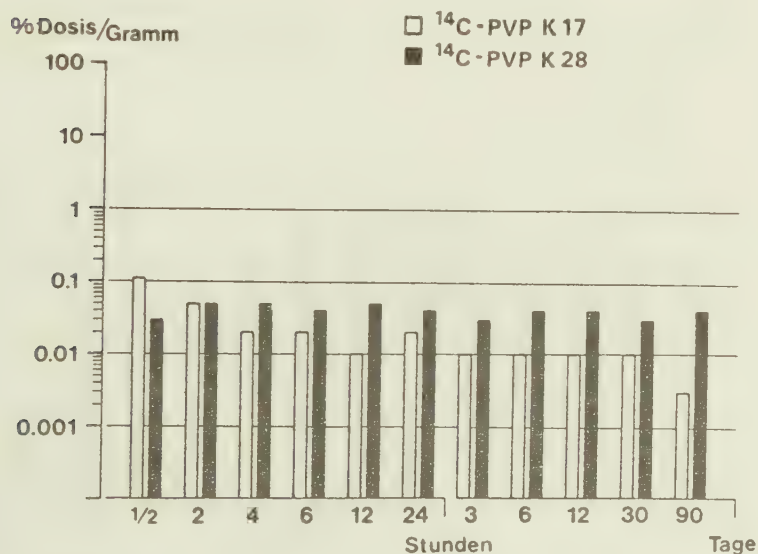


Abb. und Tab. 13: Die Konzentration von ¹⁴C-markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im quergestreiften Muskelgewebe nach intraperitonealer Gabe von ¹⁴C-PVP-Jod.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,43	0,40	0,60	0,02	4	0,16	0,13	0,20
2	6	0,23	0,20	0,29	n.s.	6	0,27	0,23	0,46
4	6	0,22	0,19	0,28	0,01	5	0,90	0,38	1,19
6	6	0,13	0,10	0,17	0,01	6	1,04	0,88	1,29
12	6	0,12	0,11	0,16	0,01	6	0,78	0,53	0,92
24	6	0,10	0,09	0,11	0,01	5	0,62	0,53	0,70
3 Tg.	6	0,04	0,02	0,09	0,01	5	0,22	0,16	0,29
6	6	0,02	0,01	0,02	0,10	4	0,03	0,01	0,04
12	6	0,002	0,002	0,003	0,01	6	0,02	0,01	0,02
30	5	0,002	0,001	0,002	0,01	6	0,01	0,007	0,03
90	6	0,0	-	-	0,01	6	0,001	0,0009	0,002

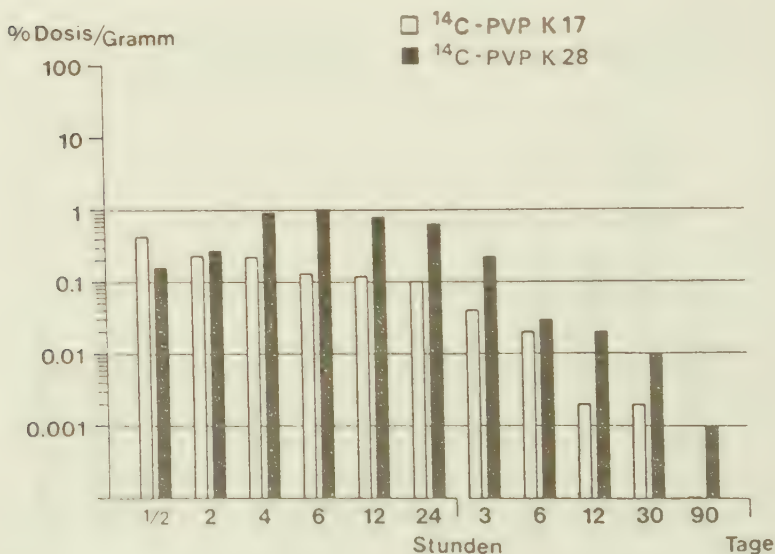


Abb. und Tab. 14: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im Blut nach intra-peritonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtumswahrsch. $2\sigma \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,21	0,11	0,28	0,02	4	0,06	0,04	0,07
2	6	0,05	0,05	0,08	n.s.	6	0,06	0,05	0,07
4	6	0,03	0,03	0,12	n.s.	5	0,10	0,09	0,10
6	6	0,04	0,02	0,04	0,01	6	0,07	0,04	0,07
12	6	0,04	0,03	0,05	0,01	6	0,08	0,05	0,09
24	6	0,05	0,04	0,06	0,01	5	0,14	0,11	0,19
3 Tg.	6	0,04	0,02	0,05	0,01	5	0,17	0,12	0,22
6	6	0,05	0,04	0,08	0,01	4	0,18	0,18	0,20
12	6	0,06	0,04	0,11	0,01	6	0,14	0,10	0,49
30	5	0,05	0,04	0,06	0,01	6	0,14	0,07	0,15
90	6	0,02	0,02	0,03	0,01	6	0,10	0,11	0,15

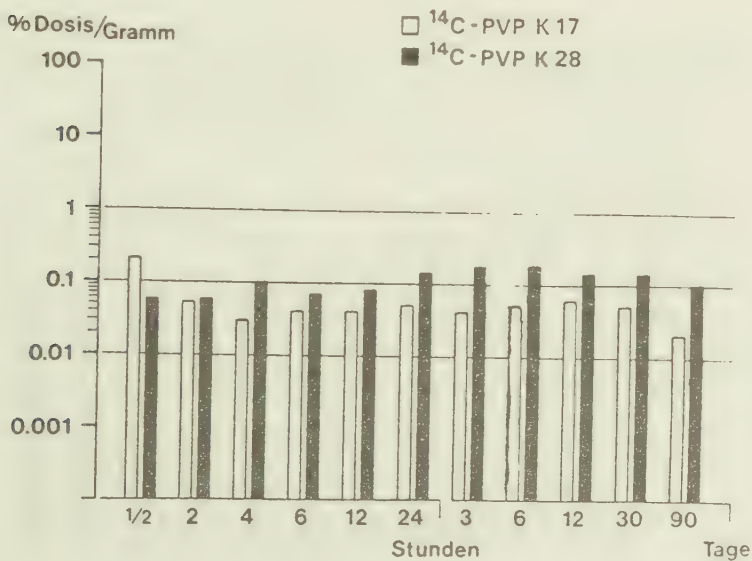


Abb. und Tab. 15: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Leber nach intra-peritonelaer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	^{14}C -PVP K 17				Irrtumswahrsch. $2\alpha \leq$	^{14}C -PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,24	0,18	0,28	0,02	4	0,09	0,07	0,11
2	6	0,10	0,08	0,12	n.s.	6	0,12	0,05	0,19
4	6	0,05	0,04	0,13	0,01	5	0,21	0,18	0,29
6	6	0,05	0,04	0,08	0,01	6	0,15	0,11	0,23
12	6	0,05	0,03	0,09	0,01	6	0,16	0,10	0,25
24	6	0,06	0,04	0,10	0,01	5	0,27	0,21	0,34
3 Tg.	6	0,04	0,04	0,07	0,01	5	0,20	0,18	0,24
6	6	0,06	0,05	0,07	0,01	4	0,22	0,10	0,28
12	6	0,06	0,05	0,14	0,01	6	0,23	0,16	0,29
30	5	0,05	0,04	0,06	0,01	6	0,20	0,13	0,21
90	6	0,02	0,02	0,03	0,01	6	0,15	0,10	0,25

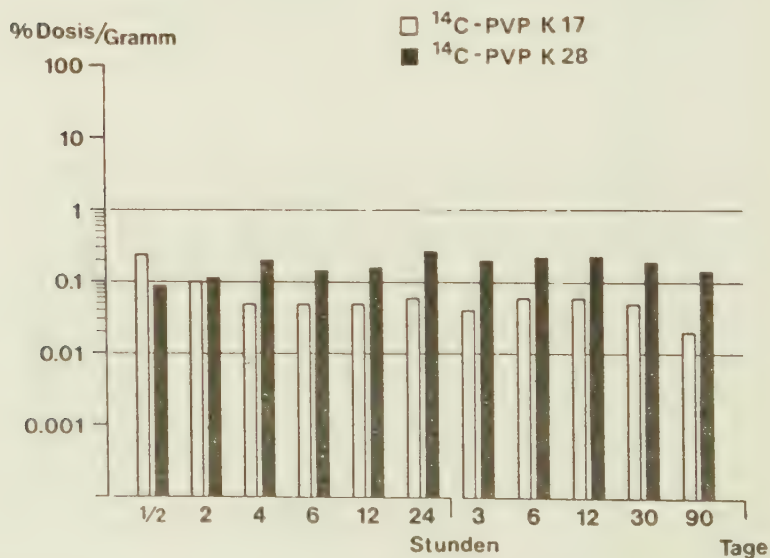


Abb. und Tab. 16: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Lunge nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,17	0,10	0,22	0,05	4	0,08	0,06	0,11
2	6	0,09	0,04	0,11	n.s.	6	0,13	0,08	0,13
4	6	0,06	0,05	0,16	0,01	5	0,27	0,16	0,33
6	6	0,07	0,05	0,11	0,01	6	0,16	0,14	0,24
12	6	0,07	0,04	0,12	0,01	6	0,15	0,10	0,23
24	6	0,09	0,06	0,10	0,01	5	0,33	0,28	0,41
3 Tg.	6	0,09	0,07	0,14	0,01	5	0,25	0,19	0,25
6	6	0,09	0,07	0,10	0,01	4	0,34	0,26	0,37
12	6	0,07	0,02	0,23	0,01	6	0,38	0,29	0,53
30	5	0,05	0,04	0,08	0,01	6	0,33	0,20	0,60
90	6	0,01	0,01	0,06	0,01	6	0,19	0,12	0,21

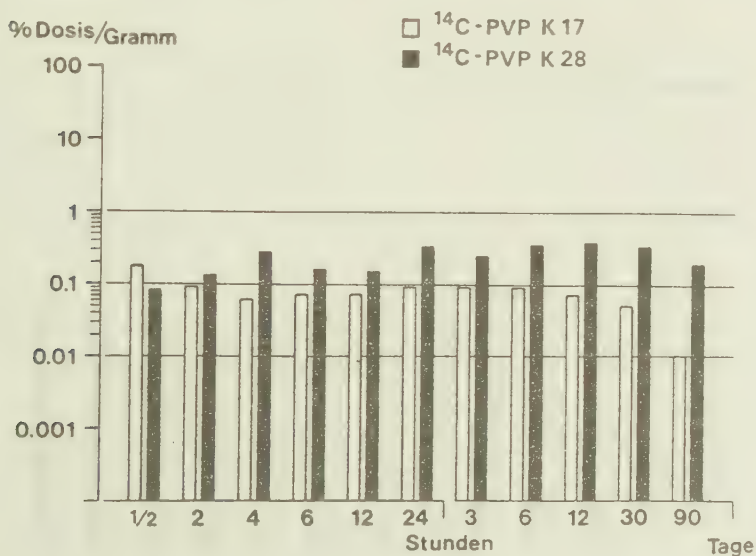


Abb. und Tab. 17: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Schilddrüse nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$.

Zeit	^{14}C -PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	^{14}C -PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,29	0,22	0,32	n.s.	4	0,24	0,09	0,49
2	6	0,14	0,12	0,19	n.s.	6	0,17	0,13	0,19
4	6	0,11	0,06	0,16	0,01	5	0,47	0,31	0,58
6	6	0,09	0,08	0,11	0,01	6	0,25	0,19	0,35
12	6	0,08	0,06	0,10	0,01	6	0,18	0,15	0,31
24	6	0,07	0,06	0,13	0,01	5	0,23	0,21	0,24
3 Tg.	6	0,08	0,08	0,13	0,01	5	0,25	0,23	0,31
6	6	0,08	0,07	0,10	0,01	4	0,35	0,23	0,41
12	6	0,07	0,06	0,22	0,01	6	0,45	0,35	0,50
30	5	0,05	0,05	0,07	0,01	6	0,34	0,21	0,68
90	6	0,03	0,03	0,05	0,01	6	0,20	0,15	0,60

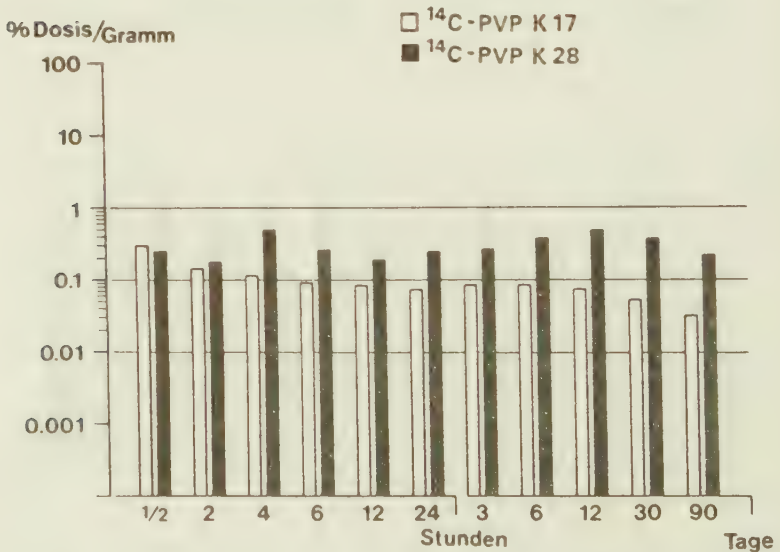


Abb. und Tab. 18: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in den Nebennieren nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod.

Zeit	$^{14}\text{C-PVP K 17}$				Irrtums- wahrsh. $2\alpha \leq$	$^{14}\text{C-PVP K 28}$			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,21	0,13	0,27	0,02	4	0,06	0,04	0,11
2	6	0,06	0,04	0,07	n.s.	6	0,07	0,04	0,10
4	6	0,04	0,03	0,13	0,01	5	0,21	0,12	0,41
6	6	0,05	0,03	0,16	n.s.	6	0,07	0,05	0,10
12	6	0,05	0,04	0,06	0,05	6	0,10	0,04	0,15
24	6	0,08	0,06	0,10	0,01	5	0,35	0,27	0,44
3 Tg.	6	0,08	0,04	0,09	0,01	5	0,18	0,12	0,27
6	6	0,16	0,09	0,21	0,01	4	0,37	0,21	0,48
12	6	0,07	0,05	0,10	0,01	6	0,51	0,24	0,95
30	5	0,07	0,06	0,08	0,01	6	0,46	0,14	0,43
90	6	0,05	0,05	0,10	0,01	6	0,23	0,15	0,59

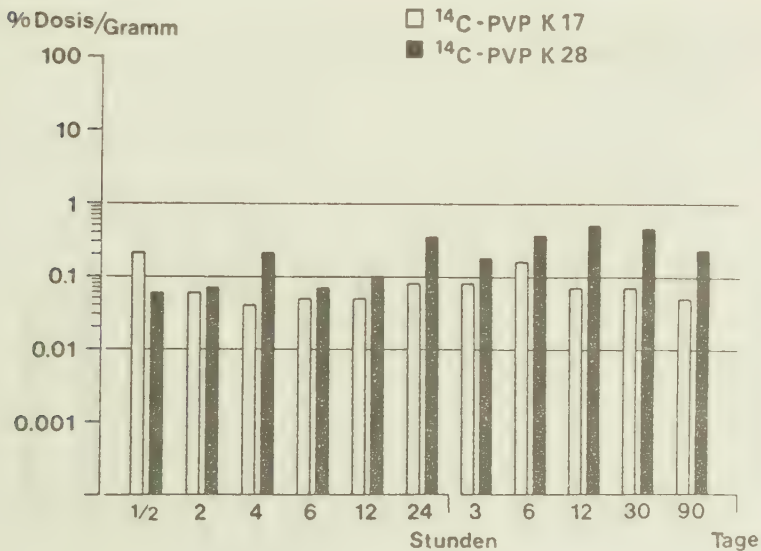


Abb. und Tab. 19: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Milz nach intraperitonealer Gabe von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$

Zeit	^{14}C -PVP K 17					^{14}C -PVP K 28				
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.	Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.	
0,5 h	5	1,81	1,40	2,35	0,02	4	0,48	0,34	0,69	
2	6	0,57	0,49	0,93	0,01	6	0,39	0,29	0,46	
4	6	0,35	0,29	0,68	n.s.	5	0,56	0,40	0,65	
6	6	0,35	0,23	0,45	n.s.	6	0,40	0,32	0,64	
12	6	0,25	0,18	0,28	n.s.	6	0,28	0,21	0,31	
24	6	0,32	0,28	0,45	n.s.	5	0,31	0,27	0,43	
3 Tg.	6	0,26	0,21	0,30	n.s.	5	0,27	0,22	0,34	
6	6	0,19	0,10	0,32	n.s.	4	0,23	0,20	0,41	
12	6	0,11	0,07	0,17	n.s.	6	0,13	0,12	0,20	
30	5	0,04	0,03	0,05	0,01	6	0,18	0,07	0,15	
90	6	0,03	0,03	0,05	0,01	6	0,09	0,12	0,66	

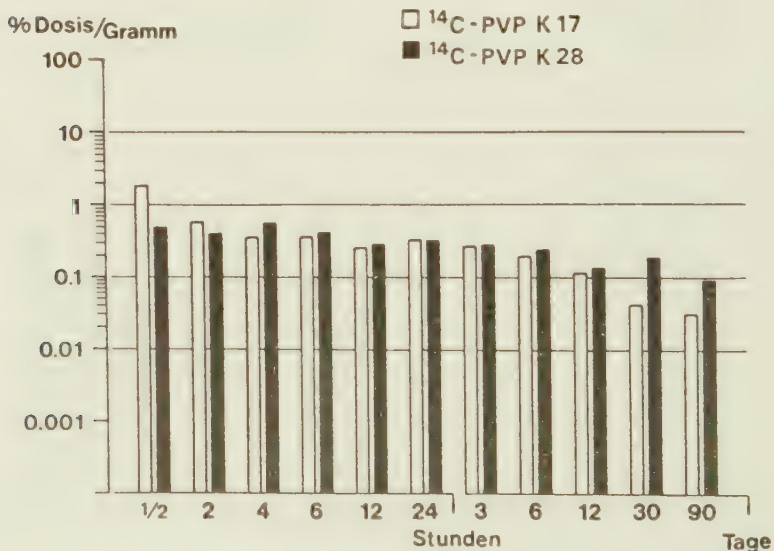


Abb. und Tab. 20: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in den Nieren nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod

Zeit	^{14}C -PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	^{14}C -PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5 h	5	0,57	0,38	0,75	n.s.	4	0,58	0,25	1,04
2	6	0,24	0,19	0,39	n.s.	6	0,30	0,26	0,72
4	6	0,21	0,13	0,29	0,01	5	0,61	0,32	1,12
6	6	0,12	0,11	0,13	0,10	6	0,32	0,07	0,35
12	6	0,08	0,06	0,11	0,01	6	0,24	0,16	0,31
24	6	0,08	0,06	0,09	0,01	5	0,24	0,16	0,32
3 Tg.	6	0,07	0,04	0,09	0,01	5	0,32	0,29	0,64
6	6	0,08	0,04	0,12	0,01	4	0,40	0,23	0,51
12	6	0,07	0,05	0,08	0,01	6	0,40	0,31	0,59
30	5	0,04	0,03	0,06	0,01	6	0,31	0,20	0,46
90	6	0,03	0,03	0,07	0,01	6	0,16	0,12	0,66

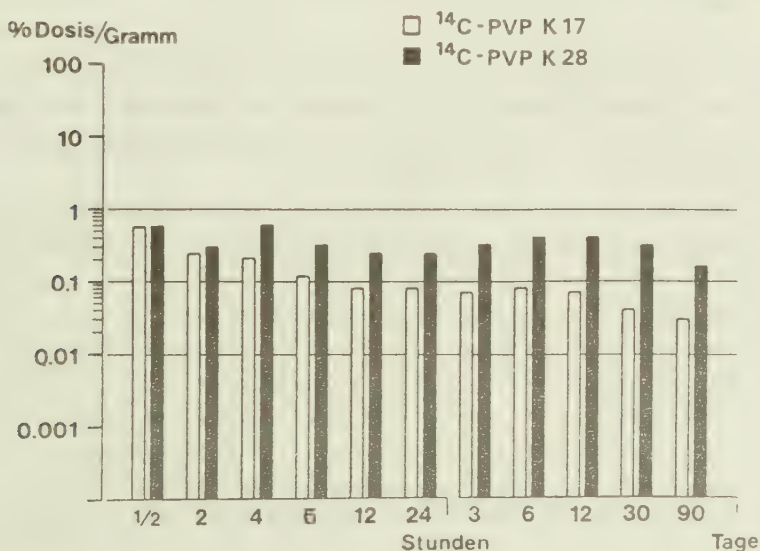


Abb. und Tab. 21: Die Konzentration von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im Pankreas nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod

3. Zur Ausscheidung der untersuchten Substanzen in Urin, Faeces, Atemluft und Galle

3.1. Der Nachweis von ^{14}C -PVP im Urin

Der Hauptausscheidungsweg für beide untersuchte Substanzen erfolgte über das renale Exkretionssystem. Analog der schnellen Resorption des niedermolekularen Anteils aus der Bauchhöhle erschienen 71,11 % der injizierten Dosis des ^{14}C -PVP K 17 nach 12 Stunden im Urin, während das ^{14}C -PVP K 28 zu diesem Zeitpunkt erst zu 56,17 % renal eliminiert war. Eine vergleichbare Ausscheidung der höhermolekularen Substanz war mit 69,66 % nach 24 Stunden erreicht.

Nach einer initial raschen Ausscheidungsphase schloß sich für beide Substanzen eine langsame Terminalphase an (s. Abb. 22).

12 Stunden nach Injektion bis 30 Tage danach wurden für das ^{14}C -PVP K 17 nur noch 7,11 % der ursprünglich verabreichten Radioaktivität im Urin nachgewiesen; das entspricht 10 % der in den ersten 12 Stunden ausgeschiedenen Menge.

Aus Abbildung 22 ist ersichtlich, daß die renale Exkretion des höhermolekularen ^{14}C -PVP K 28 auch in der langsamen Ausscheidungsphase deutlich verzögert erfolgte. Tabelle 22 zeigt den statistisch signifikanten Unterschied.

Im Vergleichszeitraum (12 Stunden nach Versuchsbeginn bis 30 Tage) wurden 20,9 % der gegebenen Dosis im Urin festgestellt. 24 Stunden nach Injektion bis zum Versuchsende wurden allerdings nur 7,38 % nachgewiesen.

Der Hauptanteil der renal eliminierten Aktivität wird also für das ^{14}C -PVP K 17 innerhalb der ersten 12 Stunden, für das ^{14}C -PVP K 28 innerhalb der ersten 24 Stunden gemessen.

Bei der höhermolekularen Substanz werden in der langsamen Ausscheidungsphase ebenso wie bei der niedermolekularen etwa 10 % der Aktivität der in der jeweils schnellen Phase ermittelten Werte festgestellt.

Zeit Tage	¹⁴ C-PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	¹⁴ C-PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5	6	71,11	57,34	73,12	0,05	6	56,17	46,88	63,14
1	6	4,41	3,87	9,09	0,01	6	13,49	9,39	17,91
3	6	1,88	0,21	3,14	0,01	6	4,87	3,33	7,19
6	6	0,45	0,09	0,69	0,01	6	1,17	0,89	2,07
12	6	0,22	0,06	0,94	0,02	6	0,83	0,45	1,13
30	6	0,15	0,03	0,44	0,01	6	0,51	0,17	0,81

Tab. 22: Der Nachweis von ¹⁴C-markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewichte im Urin nach intraperitonealer Applikation von ¹⁴C-PVP-Jod

Zeit Tage	¹⁴ C-PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	¹⁴ C-PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5	6	10,42	2,41	16,92	0,05	6	2,61	0,47	2,97
1	6	3,08	0,85	4,03	n.s.	6	6,30	1,45	6,73
3	6	1,13	0,29	4,12	n.s.	6	1,56	0,19	2,34
6	6	0,67	0,04	2,37	n.s.	6	1,33	0,34	1,43
12	6	0,40	0,09	0,94	n.s.	6	0,77	0,15	1,01
30	6	0,14	0,07	0,53	n.s.	6	0,37	0,09	0,68

Tab. 23: Der Nachweis von ¹⁴C-markiertem PVP unterschiedlicher Molekulargewicht in den Faeces nach intraperitonealer Applikation von ¹⁴C-PVP-Jod

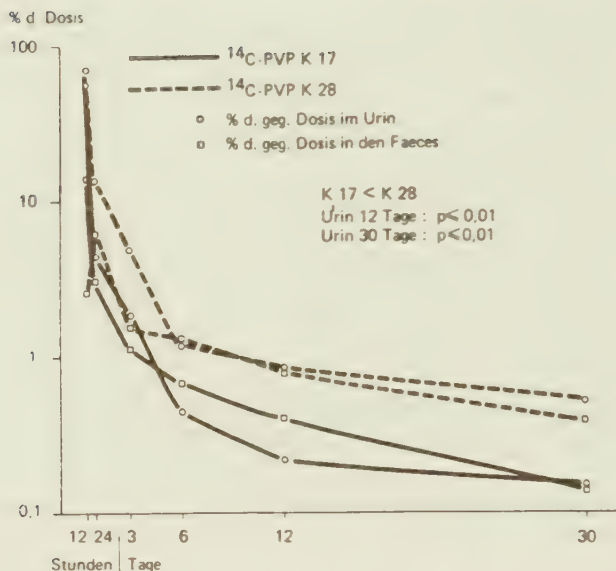


Abb. 22/23: Die Ausscheidung von ^{14}C -markiertem PVP unterschiedlichen Molekulargewichts in Urin und Faeces nach intraperitonealer Applikation von ^{14}C -PVP-Jod

3.2. Der Nachweis von ^{14}C -PVP in den Faeces

Während des Untersuchungszeitraumes zum Nachweis von ^{14}C -PVP in Urin und Faeces wurden in den Faeces größenordnungsmäßig vergleichbare Anteile beider Substanzen gefunden. Hier waren keine statistisch signifikanten Unterschiede erhebbbar.

Nach 30 Tagen waren 15,84 % des injizierten ^{14}C -PVP K 17 und 12,94 % des ^{14}C -PVP K 28 in den Faeces nachweisbar. Der Hauptanteil des ^{14}C -PVP K 17 wurde mit 10,42 % ebenso wie im Urin in den ersten 12 Stunden gefunden, während die höhermolekulare Substanz im gleichen Zeitraum nur zu 2,61 % in den Faeces festgestellt wurde. Allerdings war auch hier, wie bei den Aktivitätsmessungen im Urin, der überwiegende Anteil

Zeit Tage	¹⁴ C-PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	¹⁴ C-PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,5	6	81,64	65,04	84,50	0,01	6	58,92	47,35	65,83
1	6	8,20	6,67	11,38	0,01	6	19,19	15,73	20,95
3	6	3,75	1,19	6,98	0,02	6	7,12	3,52	8,30
6	6	1,30	0,33	2,66	0,01	6	2,33	2,28	3,37
12	6	0,55	0,18	1,88	0,01	6	1,52	1,14	1,69
30	6	0,27	0,10	0,97	n.s.	6	0,90	0,31	1,22

Tab. 24: Die Gesamtausscheidung von ¹⁴C-PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in Urin und Faeces¹⁾ nach intraperitonealer Applikation von ¹⁴C-PVP-Jod

nach 24 Stunden (8,91 % der Dosis) festgestellt worden. Nach 24 Stunden bis zu 30 Tagen waren vom ¹⁴C-PVP K 17 nur noch 2,34 % und vom ¹⁴C-PVP K 28 noch 4,03 % der gegebenen Dosis in den Faeces gemessen (s. Abb. u. Tab. 22/23).

3.3. Der Nachweis von ¹⁴C-PVP in der Ausatemluft

Die über die Atemluft ausgeschiedene Menge an Radioaktivität war für die vorliegende Untersuchung vernachlässigbar gering. In den ersten 12 Stunden wurden in der CO₂-absorbierenden Lösung nur 0,022 % des injizierten ¹⁴C-PVP K 17 nachgewiesen. Die höhermolekulare Substanz reicherte sich um das Doppelte an, erhält mit 0,048 % der Ausgangsdosis nach 12 Stunden für die Betrachtung der Gesamtausscheidung keine Bedeutung.

Aufgrund der Eindeutigkeit der vorgefundenen Ergebnisse wurden die Untersuchungen in der Ausatemluft nur an

¹⁾ Aufgrund der geringen Ausscheidung über die Atemluft wurden für die Gesamtausscheidung ausschließlich die in Urin und Faeces ermittelten Werte berücksichtigt

$^{14}\text{C-PVP K 17}$			$^{14}\text{C-PVP K 28}$		
Zeit h	% der Dosis x	kum.	% der Dosis x	kum.	
n = 2			n = 2		
1	0,012	0,012	0,007	0,007	
2	0,005	0,017	0,009	0,016	
4	0,002	0,019	0,010	0,026	
6	0,002	0,021	0,014	0,040	
12	0,001	0,022	0,008	0,048	

Tab. 25: Der Nachweis von $^{14}\text{C-PVP}$ unterschiedlicher Molekulargewichte in der Ausatemluft nach intraperitonealer Applikation von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$

4 Tieren vorgenommen und lediglich über einen Zeitraum von 12 Stunden fortgeführt. Die Verteilungsmaxima in der Atemluft entsprachen näherungsweise der Höhe der vorgefundenen Blutspiegel, sodaß mit einer späteren Abatmung nicht mehr gerechnet werden mußte.

Aus Tab. 25 ist ersichtlich, daß die in der Atemluft vorgefundene Aktivität bei den Versuchen mit $^{14}\text{C-PVP K 17}$ bereits nach einer Stunde ihr Maximum zeigte, für das $^{14}\text{C-PVP K 28}$ war es nach 6 Stunden erreicht. Nach 12 Stunden war praktisch keine Aktivität mehr nachweisbar.

3.4. Der Nachweis von $^{14}\text{C-PVP}$ in der Galle

Zur Klärung der Frage, ob die in den Faeces gefundene Radioaktivität tatsächlich aus dem Verdauungstrakt kommt oder ob es sich um Verunreinigungen der Faeces mit radioaktivem Urin handelt, wurden die über die Galle ausgeschiedenen $^{14}\text{C-PVP}$ -Anteile ermittelt. Es wurde festgestellt, daß innerhalb von 12 Stunden über die Galle nur 2,74 % des $^{14}\text{C-PVP K 17}$ und 1,12 % des injizierten $^{14}\text{C-PVP K 28}$ ausgeschieden wurde

Zeit h	¹⁴ C-PVP K 17				Irrtums- wahrsch. $2\alpha \leq$	¹⁴ C-PVP K 28			
	Anz.d. Tiere n = 5	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.		Anz.d. Tiere n = 7	% der Dosis $\bar{x}$	Min.	Max.
0,25		0,04	0,03	0,07	n.s.		0,04	0,006	0,05
0,5		0,20	0,11	0,31	0,01		0,07	0,05	0,12
0,75		0,28	0,07	0,33	0,01		0,07	0,05	0,13
1		0,29	0,10	0,35	0,01		0,10	0,06	0,18
1,25		0,25	0,09	0,29	0,01		0,07	0,05	0,10
1,5		0,21	0,08	0,27	0,01		0,08	0,07	0,14
1,75		0,20	0,08	0,26	0,01		0,05	0,03	0,07
2		0,18	0,07	0,21	0,05		0,10	0,06	0,18
2,5		0,16	0,06	0,33	0,05		0,09	0,05	0,12
3		0,20	0,05	0,28	0,05		0,08	0,06	0,14
3,5		0,15	0,03	0,19	n.s.		0,06	0,04	0,10
4		0,11	0,07	0,14	n.s.		0,06	0,03	0,11
5		0,11	0,09	0,24	n.s.		0,07	0,04	0,13
6		0,13	0,05	0,21	n.s.		0,06	0,03	0,11
7		0,09	0,03	0,14	n.s.		0,04	0,02	0,09
8		0,05	0,03	0,15	n.s.		0,02	0,02	0,05
9		0,05	0,01	0,10	n.s.		0,02	0,01	0,05
10		0,02	0,01	0,05	n.s.		0,02	0,01	0,04
11		0,01	0,01	0,03	n.s.		0,01	0,01	0,04
12		0,01	0,01	0,03	n.s.		0,01	0,01	0,03

Tab. 26: Der Nachweis von ¹⁴C-PVP unterschiedlicher Molekulargewichte in der Galle nach intraperitonealer Applikation von ¹⁴C-PVP-Jod

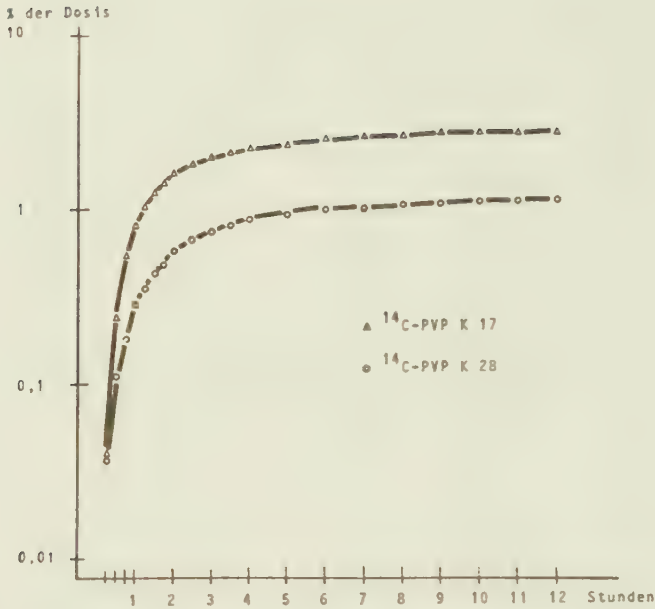


Abb. 26: Die Ausscheidung von $^{14}\text{C-PVP}$ unterschiedlicher Molekulargewichte über die Galle nach intraperitonealer Applikation von $^{14}\text{C-PVP-Jod}$ (s. Tab. 26)

Dabei wurde die höchste Anreicherung in den ersten 2 Stunden beim $^{14}\text{C-PVP K 17}$ mit 1,65 % der Ausgangsdosis und beim $^{14}\text{C K 28}$ mit 0,58 % der Dosis ermittelt.

In den letzten 4 Stunden des Untersuchungszeitraumes wurden nur noch 0,14 % der niedermolekularen und 0,08 % der höhermolekularen Substanz in der Galle gemessen (s. Abb. und Tab. 26)

4. Der Nachweis der Gesamt-Radioaktivität

In den nach 30 Tagen untersuchten Rest-Kadavern fanden sich für das ^{14}C -PVP K 17 noch 0,63 % und für das ^{14}C -PVP K 28 0,93 % der ursprünglich gegebenen Dosis.

Zusammen mit den in Urin und Faeces nachgewiesenen Aktivitäten ergab sich damit eine Total-Recovery von 97,58 % für die niedermolekulare beziehungsweise 96,31 % für die höhermolekularen Substanz.

D. Diskussion

Das PVP ist ein von HECHT und WEESE (43) als Plasmaersatzmittel eingeführtes synthetisches Polymer aus N-Vinyl-pyrrolidon, dessen Spektrum der Molekulargewichtsverteilung vom untersten Molekulargewicht des Monomeren mit 111 bis zu Molekulargewichten von 700.000 der Polymere reicht. Das mittlere Molekulargewicht einer PVP-Zubereitung hängt vom Viskositätskoeffizienten oder K-Wert ab.

Polyvinylpyrrolidon wird nach bisherigen Erkenntnissen nicht metabolisiert; es wird entweder unverändert ausgeschieden oder verbleibt - wie auch die vorliegende Untersuchung zeigt - teilweise längerfristig im Organismus (43, 74, 100).

In den vorliegenden Arbeiten ist ein breites Spektrum an Versuchsanordnungen beschrieben. Die einzelnen Arbeiten unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich verschiedener Dosierungen und Applikationsweise sowie unterschiedlicher Versuchsobjekte, sondern besonders hinsichtlich der verwendeten PVP-Typen sowie der unterschiedlichen Nachweismethoden.

Schwierigkeiten beim Nachweis des PVP mit morphologischen, histochemischen und chromatographischen Verfahren führten schon in den Experimenten der fünfziger Jahre zur Verwendung radioaktiv markierter PVP-Präparate.

Die Markierungen mit ^{131}Jod und ^{125}Jod haben sich zum quantitativen Nachweis des PVP jedoch nicht bewährt. HEINRICH et al. (48) wiesen bereits 1966 auf Dejodinationsvorgänge hin, andere Autoren (2, 75) bestätigten dies und rieten von der Verwendung Radio-Jod-markierten PVPs ab.

Als stabilste Verbindung haben sich die ^{14}C -markierten PVP-Präparate bewährt.

Voraussetzung für die vorliegende Untersuchung der intraperitonealen Anwendung von ^{14}C -markierten Polyvinylpyrrolidon-Jod (PVP-Jod) zur Bestimmung von Resorption, zeitabhängiger Verteilung, Retention und Ausscheidung von Polyvinylpyrrolidon (PVP) unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen, war die Feststellung, daß die an das PVP-Träger-

molekül locker gebundenen Anteile von elementarem Jod, Jodid und J_2^- bereits in der Bauchhöhle dissoziieren (36).

Diese Anteile werden dann unabhängig von den polymeren Trägermolekülen resorbiert, sodaß der isolierte Nachweis des Polyvinylpyrrolidon möglich wird.

Durch die in der Literatur beschriebene, in kurzer Zeit erfolgende vollständige peritoneale Resorption auch höher molekularer Substanzen (13, 73, 76, 79) ist der grundsätzliche Vergleich der vorliegenden Ergebnisse auch mit den Arbeiten der PVP-Forschung, welche PVP, zum Beispiel als Plasma-expander vorwiegend intravenös verabreichten, möglich.

Die Pharmakokinetik von intraperitoneal oder intravenös appliziertem PVP ist weitgehend vom mittleren Molekulargewicht und der Molekulargewichtsverteilung der untersuchten PVP-Typen abhängig (45, 74, 83, 88, 89, 93).

Es steht fest, daß die polymeren Makromoleküle vom PVP-Typ in der Niere eine 'Siebung' erfahren (45). Die kleineren Fraktionen werden besonders schnell ausgeschieden: die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 24 und 72 Stunden (4, 43, 53). Wenn auch einzelne Autoren (45) im Tierversuch beobachtet haben, daß sogar Anteile mit einem Molekulargewicht von über 100.000 über die Nieren ausgeschieden werden können, so ist doch auch auf die Molekulargewichtsabhängigkeit der relativen Clearancewerte hingewiesen worden. Nach HECHT und SCHOLTAN (45) betragen diese für ein Molekulargewicht von 10.000 etwa 50 und fallen mit steigendem Molekulargewicht schnell ab; für ein Molekulargewicht von 30.000 ergab sich nach dieser Arbeit ein relativer Clearance Wert von etwa 4.

SCHILLER et al. (82) fanden, daß eine PVP-Zubereitung mit einem mittleren Molekulargewicht von 1.700 (Viskositätskoeffizient K 12) mit derselben Clearance wie Inulin ausgeschieden wird. Eine mögliche tubuläre Reabsorption, wie sie diskutiert wurde (84), lehnten sie deshalb ab.

Im Rattenversuch berichteten GARTNER et al. (30), daß die Kapillaren der Glomerula PVP-Molekülen Durchtritt nur bis zu einem Molekulargewicht von 25.000 erlauben. Jedoch verfügen nach

dieser Arbeit die post-glomerulären Kapillaren über "Poren" von unterschiedlicher Größe, die PVP mit einem Molekulargewicht von 11.500, 110.000 und 650.000 passieren lassen. Der größte Teil des höhermolekularen PVP gelange jedoch direkt in das Interstitium beziehungsweise in die Lymphbahnen und nicht wie früher angenommen wurde, auf dem Weg der tubulären Reabsorption aus dem Ultrafiltrat.

Trotz aller Diskussionen besteht heute Einigkeit in der Literatur darüber, daß PVP-Fraktionen über 50.000 deutlich verzögert ausgeschieden werden. Als obere Grenze für eine schnelle Glomerulusfiltration in der Ratte gaben HESPE et al. (49) ein Molekulargewicht von 25.000, HULME et al. (53) 45.000 an. HUEPER (55) verwies auf die Spezies-spezifischen Unterschiede. Nach seinen Untersuchungen werden Anteile über 30.000 von der Ratte nur noch langsam ausgeschieden.

Die in der eigenen Arbeit untersuchte niedermolekulare Substanz mit der Viskositätskonstanten K 17 wies in der Molekulargewichtsverteilung lediglich einen Anteil von 4,36 % mit einem Molekulargewicht über 35.000 auf (siehe 2.1.).

Innerhalb von 24 Stunden waren 89,84 % der applizierten Dosis ausgeschieden. Während die Resorption beider untersuchter Substanzen aus der Bauchhöhle nach 24 Stunden mit jeweils über 99% praktisch abgeschlossen war, wurde die höhermolekulare Substanz mit der Viskositätskonstanten K 28, die einen Anteil von 25,13% über 35.000 aufwies, im Vergleichszeitraum nur mit 78,11% der Dosis aus dem Organismus eliminiert. Die Differenz von etwa 20% entspricht den geringeren höhermolekularen Anteilen der Vergleichssubstanz, woraus geschlossen werden kann, daß der nicht innerhalb 24 Stunden eliminierte Anteil des PVP den Fraktionen mit Molekulargewichten über 35.000 entspricht.

Die eigenen Untersuchungen über das Schicksal von ¹⁴C-markiertem PVP bestätigen die Beobachtungen anderer Autoren, daß die Verteilung von PVP in den Kompartimenten des Organismus und ihre Art der Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren in besonderer Weise molekulargewichtsabhängig ist.

Bereits 1953 hatten die Amerikaner RAVIN et al. (74) festgestellt, daß die ausgeschiedene Menge an PVP mit ihrem K-Wert

in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis korreliert. Diese Autoren fanden eine 90-prozentige Ausscheidung einer PVP-Charge mit der Viskositätskonstanten K 32 innerhalb von 72 Stunden, während die Vergleichssubstanz eines K-Wertes von 50 in derselben Zeit nur 10% ausgeschieden worden war.

Die eigenen Untersuchungen können diese Molekulargewichtsabhängigkeit auch an den durch sich überlagernde Phasen gekennzeichneten Gesamt-Ausscheidungskurven belegen (Abb. 24). Trotz der zum Teil relativ hohen Werte in den Faeces (siehe auch BOEHME und MAREK (17)), steht damit die entscheidende Bedeutung der Niere als Hauptausscheidungsorgan außer Zweifel. Die eigenen, relativ hohen Nachweisquoten für Radioaktivität in den Faeces können nicht als Ausscheidung über die Faeces allein, sondern müssen als weitgehende Kontamination der Faeces mit Urin gewertet werden. Die zum Nachweis dieser Annahme durchgeführte Untersuchung der biliären Ausscheidungsrate bestätigte die Vermutung (s. 3.5.). Während in den Faeces innerhalb der ersten 12 Stunden 16,92% des ^{14}C -PVP K 17 und 2,97% des ^{14}C -PVP K 28 nachgewiesen wurden, fanden sich im gleichen Zeitraum lediglich 2,74% der niedermolekularen Substanz in der über eine Choledochusfistel ständig abgeleiteten Galle (Tab. u. Abb. 26). TOTHILL (96) und HULME u. DYKES (53) konnten beim Menschen Kot und Urin zuverlässiger trennen und fanden jeweils weniger als 1% der applizierten Dosis in den Faeces wieder. Auch RAVIN et al. (74) fanden bei Experimenten mit Ratten nur 0,3% bis 0,5% der angegebenen Dosis in den Faeces. Andere Ausscheidungsmechanismen, wie die Abatmung über den Respirationstrakt erwiesen sich als bedeutungslos. Innerhalb von 48 Stunden wurden in der vorliegenden Untersuchung nur 0,02% bzw. 0,05% der Dosis in der Ausatemluft nachgewiesen. STEELE et al. (93) beschrieben die geringen Mengen als radioaktive Verunreinigung oder als niedrigstmolekulare Bestandteile.¹⁾

¹⁾ Nachdem RAVIN (74) die PVP-Lösung vor Injektion dialysiert hatte, sank die in der Atemluft nachgewiesene Aktivität des $^{14}\text{CO}_2$ auf Null.

Bei Verwendung von ^{14}C -PVP-Zubereitungen mit sehr niedrigem Molekulargewicht (Viskositätskoeffizient K 14), fanden HESPE et al. (49) in 72 Stunden 0,43% $^{14}\text{CO}_2$.

Nach diesen Ergebnissen ist die von MOHN (69) aufgrund nachgewiesener PVP-Speicherung in Alveolarphagozyten angenommene Möglichkeit des Abhustens der Fremdstoffe nicht sehr wahrscheinlich.

Nach den eigenen Befunden waren nach 12 Tagen auch höhermolekulare Anteile beider untersuchter Substanzen über langsamere renale Exkretionsmechanismen weitgehend ausgeschieden. 12 Tage nach Versuchsbeginn bis 30 Tage nach Applikation des markierten Materials wurden aus dem Gesamtorganismus nur noch 0,27% des ^{14}C -PVP K 17 und 0,90 % des ^{14}C -PVP K 28 ausgeschieden.

Danach kam es nicht mehr zu einer nennenswerten Ausscheidung, wie die Übersicht über den Abfall der Speicherung in den Organen verdeutlicht. (Tab. 27).

Unsere Untersuchung kann allerdings die Befunde von HESPE et al. (49), selbst bei Vergleich der Ergebnisse aus den Versuchen mit der niedermolekularen Substanz nicht bestätigen, wonach bereits 72 Stunden nach Applikation einer sogar geringfügig höhermolekularen Charge (K18) praktisch 100% einer gegebenen Dosis ausgeschieden sind. Dem widersprechen eindeutig die bei den eigenen Versuchen trotz relativ niedriger Dosierung mit 25 mg/kg Körpergewicht ($\hat{=}$ 50 $\mu\text{Ci/kg}$) noch nach 30 Tagen nachgewiesene Aktivität von 1,24% in den Organen sowie 0,63% im Restkadaver. Auch nach 90 Tagen fanden sich noch 0,81% des ^{14}C -PVP K 17 in den Organen. Aus der vergleichenden Übersicht in Tab. 27 geht hervor, daß Anteile des höhermolekularen ^{14}C -PVP K 28 nach 90 Tagen sogar noch mit 4,08% in Blut und Organen sowie mit 0,93% im Restkadaver nachweisbar waren.

Diese Befunde sprechen für eine Retention und eine längerfristige Speicherung höhermolekularer Anteile, wie sie in der Literatur beschrieben sind. Aufgrund des größeren Anteils höhermolekularer Fraktionen wird das ^{14}C -PVP K 28 offensichtlich stärker als es bei Betrachtung der gegenüber der Vergleichssubstanz bestehenden Ausscheidungsverzögerung scheint, langfristigen Ablagerungs- oder Speichervorgängen unterzogen.

Organe	30 Tage		90 Tage	
	K 17	K 28	K 17	K 28
Leber	0,45	1,05	0,19	0,69
Lunge	0,06	0,23	0,04	0,20
Nebennieren	0,003	0,02	0,002	0,01
Schilddrüse	0,001	0,004	0,001	0,001
Milz	0,03	0,17	0,03	0,09
Nieren	0,06	0,25	0,06	0,15
Pankreas	0,05	0,21	0,04	0,14
Muskel	0,59	3,57	0,45	2,79
Blut	0,02	0,10	0,0	0,01

Tab. 27: Die Restaktivität von ^{14}C -PVP in den untersuchten Organen in Prozent der gegebenen Dosis, 30 und 90 Tage nach intraperitonelaer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod K 17 und K 28.

Da die Organkonzentrationen in der terminalen Ausscheidungsphase nicht mit entsprechenden Plasmaspiegeln korrelieren, muß man von einer Speicherung in phagozytosefähigen Zellelementen oder einer Ablagerung im Interstitium ausgehen. Die verschiedenen Untersucher berichten über unterschiedlich starke, von der PVP-Molekulargewichtsverteilung abhängige Speicherungseffekte, wobei die von früheren Untersuchern gefundene starke Retention von bis zu fünfzig Prozent auf zu kurze Versuchszeiträume, in erster Linie aber auf PVP-Chargen höherer K-Werte sowie auf Hoch- und Höchstdosierungseffekte zurückgeführt werden müssen. (4, 16, 53, 69, 96).

An der Dosisabhängigkeit der Speicherungseffekte scheint kein Zweifel zu bestehen, wenn auch verschiedentlich darauf hingewiesen wurde, daß die PVP-Ausscheidung bei steigender Plasmakonzentration überproportional zunehme, da die Bindung von PVP an Plasmaalbumine bei steigenden Blutspiegeln weniger ins Gewicht falle (45). Die Langfristigkeit der Speichervorgänge zeigt MOHN (69) mit einer Dosis von 2,2 g/kg Körpergewicht einer PVP-Zubereitung eines mittleren Molekulargewichts von 34.000: Noch

Organe	30 Tage		90 Tage	
	K 17	K 28	K 17	K 28
Leber	0,05	0,14	0,02	0,10
Lunge	0,05	0,20	0,02	0,15
Nebenniere	0,05	0,34	0,03	0,20
Schilddrüse	0,05	0,33	0,01	0,19
Milz	0,07	0,46	0,05	0,23
Nieren	0,04	0,18	0,03	0,09
Pankreas	0,04	0,31	0,03	0,16
Muskel	0,01	0,04	0,003	0,03
Blut	0,02	0,01	0,0	0,001

Tab. 28: Die Konzentration der Restaktivität von ^{14}C -PVP in den untersuchten Organen in Prozent der Dosis pro Gramm Feuchtgewebe nach intraperitonealer Gabe von ^{14}C -PVP-Jod K 17 und K 28.

mindestens 11,5 Monate nach Injektion konnte er durch direkten fluoreszenzmikroskopischen Nachweis eine vorwiegend intrazelluläre Speicherung zeigen.

Auch in anderen Untersuchungen wurden die PVP-Ablagerungen intrazellulär gefunden (6, 18, 64, 75, 97, 102), vornehmlich in den phagozytosefähigen Zellelementen des retikulo-histozytären Systems (LINDNER (64) lehnte allerdings die Begriffe der "echten Speicherung" ab, da nach seinen Befunden die makromolekulären Substanzen, die nicht von vorneherein ausgeschieden werden können und deshalb vorübergehend abgelagert werden, sich in einem Kreislauf befinden. Wie andere Makromoleküle könne auch PVP als Anreiz zur Stoffwechselleistung des RHS dienen und eher zu einer enormen Leistungsfähigkeit dieses Systems führen, als es zu blockieren. (64).¹⁾

¹⁾ Die Vermutung einer jahrelangen Speicherung, wie sie von HEINRICH und GABBE (48) beschrieben wurde, bleibt zur Klärung für weitere Arbeiten offen.

Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, können für die Speicherung nicht nur die früher beschriebenen Speicherzellen in Leber, Milz und Lymphknoten verantwortlich gemacht werden. Es scheinen praktisch alle reticulären Zellformen in Organen mit Bindegewebe im weiteren Sinne zur Speicherung fähig zu sein. Daß es sich dabei um durchaus längerfristige Speicherungserscheinungen zu handeln scheint, ist den Tabellen 27 und 28 zu entnehmen. Die Untersuchungen zeigen, daß sich zwar in den Organen mit relativ hohem Eigengewicht, wie der Muskulatur oder der Leber, die gespeicherte Aktivität mit dem höchsten prozentualen Anteil der Gesamtdosis - wie in der Literatur beschrieben (74, 93) - nachweisen läßt. Bei der Betrachtung der jeweiligen Gesamtkonzentrationen (Tab. 28) ergibt sich jedoch ein anderes Bild.

Pro Gramm untersuchtem Gewebe wurden demnach vom niedermolekularen ^{14}C -PVP K 17 nach 90 Tagen mit Ausnahme geringeren Speichernachweises in Schilddrüse und Muskel sowie erhöhter Aktivität in der Milz in allen anderen Organen vergleichbare Konzentrationen von 0,02% - 0,03% der Dosis/Gramm Feuchtgewebe ermittelt. Die im Vergleich mit den Ergebnissen der Versuche mit höhermolekularen Substanzen wesentlich geringeren Gewebskonzentrationen müssen auf den niedrigen Anteil an höhermolekularen Fraktionen des ^{14}C -PVP K 17 zurückgeführt werden. So zeigen diese Befunde, daß - wie es in der Literatur vermutet wird - höhermolekulare Anteile gespeichert werden, während niedermolekulare relativ schnell ausgeschieden werden können. Ob es sich bei den Speichervorgängen um eine "echte Speicherung" im Sinne einer endgültigen Ablagerung handelt, konnte in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Dazu müssen Langzeitversuche durchgeführt werden.

Das mit einem Anteil von etwa 20% über einem Molekulargewicht von 35.000 versehene ^{14}C -PVP K 28 wurde nach 90 Tagen statistisch signifikant um das vier- bis siebenfache gegenüber der Vergleichssubstanz in den untersuchten Organen gespeichert. Dabei war interessant, daß sich die niedrigsten Konzentrationen außer im Muskelgewebe in Leber und Nieren mit 0,10% bzw. 0,09% der Dosis/Gramm fanden.

Die vorliegenden Befunde widersprechen damit den Feststellungen derer, die neben den Reticulumzellen der Milz in erster Linie die Kupffer'schen Sternzellen der Leber, die Leberparenchymzelle sowie die proximale Tubuluszellen der Nieren als überdurchschnittlich speicherungsfähig beschrieben hatten. (29, 49, 53, 64, 65, 68, 74, 82). Einzig MOHN (69) hatte darauf verwiesen, daß eine Speicherung in der Leberparenchymzelle nur bei sehr hoher Dosierung und eine Speicherung in den Epithelien der Tubuli nicht in Frage komme.

Auch die Überlegungen REGOECZIS (75), wonach die wie auch in unseren Untersuchungen nachgewiesenen hohen Aktivitäten in der Skelettmuskulatur auf eine höhere PVP-Affinität der Histocyten des Muskelgewebes zurückzuführen sein sollten, ist mit den von uns ermittelten, im Vergleich zu den anderen Organen wesentlich niedrigeren Muskelkonzentrationen (s.Tab. 28) nicht zu vereinbaren.

In autoradiographischen Untersuchungen an Milz und Skelettmuskel von Ratten zeigten MAREK et al. (67), daß das PVP-Aufnahmevermögen eines Organs in Beziehung zur Struktur und zu dem funktionellen Verhalten der Endstrombahn bzw. der Austauschgefäße zu beurteilen ist. Über den untersuchten Muskelabschnitten konnten sie analog zu unseren Untersuchungen geringere Anreicherungen als in den Milz-Schnitten nachweisen.

VOGEL et al. (99) konnten am Obertritt von Makromolekülen mit Molekulargewichten über 30.000 aus dem intravaskulären Raum anhand des PVP zeigen, daß regionale Unterschiede der Permeabilität in den verschiedenen Organen zu einer im Vergleich mit Leber und Niere erniedrigten Einlagerung im Muskelgewebe führen. Zur Aussage über die Speicherungspotenz der untersuchten Gewebe wurden die Konzentrationen des ^{14}C -PVP K 28 nach 90 Tagen miteinander verglichen, da wegen der sehr niedrigen Konzentrationen der Vergleichssubstanz die Möglichkeit eines relativen methodischen Fehlers zu groß und damit die Vergleichsmöglichkeit zu gering gewesen wäre. Setzt man die Speicherungsfähigkeit der Milz für ^{14}C -PVP K 28 gleich 100, so ergibt sich für die anderen Organe, in der Fähigkeit PVP zu speichern, folgendes Bild:

- Nebennieren	86 rel. %
- Schilddrüse	83 "
- Pankreas	70 "
- Lungen	65 "
- Leber	43 "
- Niere	39 "
- Muskel	13 "

Die Vermutung, daß die ermittelten Werte für das ^{14}C -PVP K 17 möglicherweise nicht nur mit einem relativen methodischen Fehler in Zusammenhang zu bringen sind, basiert auf der Feststellung RAVINS (74), wonach die Retention in den Organen mit steigender K-Zahl überproportional zunimmt. Andere Autoren nahmen sogar an, daß PVP-Moleküle höheren Molekulargewichts bevorzugt in der Milz, die niedermolekularen Anteile dagegen vorwiegend in der Lunge gespeichert werden (69, 102). Derart differenzierte Betrachtungen lassen sich nach unerh. Untersuchungsresultaten nicht vornehmen.

Die medizinische Bedeutung des Polyvinylpyrrolidon als Plasmaexpander ist unter anderem wegen der verzögerten Ausscheidung höhermolekularer Polymere und wegen der Speicherungerscheinungen zugunsten anderer Plasmaexpander verloren gegangen.

Die in Tierexperimenten und Untersuchungen am Menschen geäußerte Möglichkeit einer PVP-Speicherkrankheit (12, 20, 21, 27, 78) konnte bisher nicht eindeutig widerlegt werden. Zur Vermeidung von PVP-Speicherungerscheinungen nach Spülung der Bauchhöhle mit PVP-Jod zur Therapie der akuten eitrigen Peritonitis ist deshalb die Verwendung von niedermolekularem PVP mit einem möglichst geringen Anteil von Polymeren eines Molekulargewichts über 35.000, also mit Viskositätskonstanten von weniger als K 17, zu empfehlen.

E. Zusammenfassung

An 164 weiblichen Wistar-Ratten wurde das Verhalten von ^{14}C -markiertem Polyvinylpyrrolidon (PVP) nach intraperitonealer Applikation von ^{14}C -markiertem Polyvinylpyrrolidon-Jod (PVP-Jod), wie es zur einmaligen Spülung in der Therapie der akuten eitrigen Peritonitis angewendet wird, hinsichtlich der Resorption, Verteilung, Retention und möglichen Speicherserscheinungen mit zwei PVP-Chargen unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichtsverteilungen untersucht.

Beide Substanzen mit den Viskositätskonstanten K 17 und K 28 wurden vollständig aus der Bauchhöhle resorbiert. Die Verteilung und die Retention von PVP-Fractionen mit höherem Molekulargewicht erfolgt verzögert.

Bei der Ausscheidung wurde für beide Substanzen eine rasche renale Eliminationsphase innerhalb der ersten 12 Stunden und eine langsame Ausscheidungsphase über Urin und Faeces beobachtet. In der terminalen Ausscheidungsphase verläßt statistisch signifikant weniger PVP mit der Viskositätskonstanten K 28 den Organismus, als die Vergleichssubstanz. Die Speichersfähigkeit für makromolekulares PVP ist nach den eigenen Untersuchungen für alle Gewebe gegeben, wobei die Milz die höchste Speicherungspotenz aufweist und das Skelettmuskelgewebe nur über 13% dieser Fähigkeit verfügt. Die Schwelle für eine schnelle Ausscheidung scheint das Molekulargewicht von 35.000 darzustellen. Der Anteil des ^{14}C -PVP K 28 an Fractionen mit einem Molekulargewicht von über 35.000 lag bei 20%, gegenüber 4,36% bei der niedermolekularen Substanz. Entsprechend waren 90 Tage nach Versuchsbeginn von der höhermolekularen Substanz (K 28) vier- bis siebenfach höhere Konzentrationen in den untersuchten Organen vorzufinden. Ob es sich bei den Speicherserscheinungen um eine "echte Speicherung" im Sinne einer endgültigen Ablagerung handelt, können nur Langzeitversuche aufklären. Da aber die in der Literatur geäußerte Möglichkeit einer PVP-Speicherkrankheit nicht eindeutig widerlegt wurde, ist die Verwendung von niedermolekularem PVP mit einem möglichst geringen Anteil von Polymeren eines Molekulargewichts über 35.000 zu empfehlen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHRENHOLZ, D. H. and SIMMONS, R.L.
Povidone-Iodine in Peritonitis
J.Surg.Res. 26(4),458-63 (1979)
2. ALT, J.M., OLKER, H.J., STOLTE, H.
Permeability Studies with exogenous macromolecules: problems
arising from the use of iodinated PVP and Dextrans
Contrib.Nephrol.19,217-24 (1980)
3. ALTEMEIER, W.A., SCHIFF, L., GALL, E.A., GISUEFFI, J., HAMILTON, D.,
FREIMAN, D., BRAUNSTEIN, H.
Long term studies on the effect of Polyvinylpyrrolidone retention
in human patients
Surg.Forum 4, 724 (1954)
4. AMMON, R. u. BRAUNSCHMIDT, G.
Das Schicksal von Periston im Organismus
Biochem.Z.319, 370-74 (1949)
5. AMMON, R. u. MOLLER, W.
Der Einfluß hoher Peristongaben auf den Kaninchenorganismus unter
besonderer Berücksichtigung der Speicherorgane
Dtsch.Med.Wchschr.74, 465-68 (1949)
6. AMMON, R. u. DEPNER, E.
Ausscheidung und Verhalten verschiedener Polyvinylpyrrolidon-
typen im Organismus
Z.ges.exp.Med.128, 607-11 (1957)
7. AMMON, R. u. MOHN, G.
Der fluoreszenzmikroskopische Nachweis de Polyvinylprrolidons
Acta histochem.6, 66-68 (1958)
8. BARFUSS, F. u. EICHLER, O.
Periston bei wiederholter Darreichung
Arch.exp.path.Pharm.206,346 (1949)
9. BARGMANN, W.
Ober Milzveränderungen nach Zufuhr des Blutflüssigkeitersatzes
Periston
Virch.Arch.f.path.Anat.314, 162-66 (1944)
10. BENNHOLD, H.H. u. SCHUBERT, R.
Untersuchungen über die Möglichkeit einer Vehikelfunktion des
Plasmaersatzstoffes Periston
Z.ges.exp.Med.133, 722 (1944)
11. BERARD, P., BRUNET, C., BAULIEUX, J. et LABROSSE, H.
Etude expérimentale, resultat cliniques et bacteriologiques
de l'emploi d'un antiseptic iodeé original en chirurgie digestive
Lyon Med.228, 845-49 (1972)
12. BERT, J.M., BALMES, J.-L., CAYROL, B., BALI, J.-P., PAGES, A. et
BALDET, P.
Observations de thésaurismose a la polyvinylpyrrolidon (P.V.P.)
Sem.Hôp.Paris 48, 1809-16 (1972)

13. BETTENDORF, U.
Peritoneale Resorption über die Lymphbahnen des Zwerchfelles
Dtsch.Med.Wchschr.104, 1143-45 (1979)
14. BEUCHELT, H.
Zur Wirkung von Periston N
In: Medizin u. Chemie, Bayer-Leverkusen, Bd. 5, p.235
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie
15. BLECHER, L. and BURNETT, L.W.
Parenteral uses of Polyvinylpyrrolidon
Bull.Parent.Drug.Ass.23, 124-131 (1969)
16. BOEHME, H., MAREK, H. u. KOCH, H.
Experimentelle Untersuchungen mit tritiummarkiertem Polyvinyl-
pyrrolidon in der Muskulatur und in parenchymatösen Organen
als Kriterium ihrer Durchblutung
Z.ges.Inn.Med.24, 340-343 (1969)
17. BOEHME, H. u. MAREK, H.
Permeabilitätsstörungen in der Pathogenese des Eiweißverlustsyndroms.
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit radiomarkiertem PVP
Z.ges.Inn.Med.25, 720-724 (1970)
18. BRASS, K.
Morphologische Befunde bei Menschen und Kaninchen nach wieder-
holter Periston (Kollidon-)Zufuhr
Frank.Z.Path.63, 95-107 (1952)
19. BUNODIERE, M., ROULET-AUDY, J.C., DREUX, B., MATHEY, J.C., GALLARD, P.Y.,
BOURY, G. et HOUDARD, Cl.
Le traitement des péritonites aiguës par antisepsie péritoneale à
l'aide d'une solution de polyvinylpyrrolidone iodée
Ann.Chir.33, 293-297 (1979)
20. CABANNE, F., MICHIELS, R., DUSSERRE, P., BASTIEN, H., JUSTRABO, E.
La maladie polyvinylique (Polyvinyl-Disease)
Ann.Anat.path.14, 419-39 (1969)
21. CHRISTENSEN, M., JOHANSEN, P., HAU, C.
Storage of Polyvinylpyrrolidone (PVP) in tissues following long
term treatment with a PVP-containing Vasopressin-preparation
Acta Med.Scand.204, 295-98 (1979)
22. DEIMANN, W.
Zur intrarenalen Verteilung und Nierenausscheidung niedermolekularer
PVP-Fraktionen
Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1975
23. DIECKHOFF, J. und KONSTLER, S.
Zur Behandlung der alimentären Säuglingsintoxikation mit Plasma und
Periston
Mschr.Kinderheilk.93, 48-68 (1943)
24. DIECKHOFF, J. und LUDWIG, H.J.
Zur Behandlung des protoplasmischen Kollapses mit Periston bei
experimenteller Diphtherie-Intoxikation
Arch.f.Kinderheilk.137, 160-67 (1949)

25. DuBOIS, R., GASSEE, J.P., DECOODT, P., STOUPEL, E., VERNIORY, A. and LAMBERT, P.P.
The role of membrane parameters and of filtration pressure in the determination of the shape of the Polyvinylpyrrolidone sieving curve
*Contr.Nephrol.*1, 9-20 (1975)
26. DUPRE, A., CARPENTIER, F., GUIGNIER, M. et PERALTA, J.L.
L'irrigation-lavage du p ritoin a la polyvinyl-pyrrolidone iodée dans les péritonites aigu es généralisées
*Ann.Anesthesiol.Fr.*20(2), 123-26 (1979)
27. FOSSATI, P., DUPONT, A., CAPPOEN, J.P., DECOULX, M., LINQUETTE, M.
Forme h patom galique d'une th saurismose   la polyvinylpyrrolidone après traitement prolongé par la post-hypophyse retard
*Rev.Fr.Endocr.Clin.*13, 57-62, (1972)
28. FRESEN, O.
Experiments with Kollidon of various particle sizes
*Arztl.Forsch.*3, 308-17 (1949)
29. FRESEN, O und WEESE, H.
Das gewebliche Bild nach Infusionen verschiedener Kollidon-Fraktionen (Periston N, Periston, hochvisk ses Peristons) beim Tier
*Beitr.Path.Anat.*112, 44-56 (1952)
30. G RTNER, K., VOGEL, G., ULBRICH, M.
Untersuchungen zur Penetration von Makromolekülen (Polyvinylpyrrolidon) durch glomeruläre und postglomerul re Capillaren in den Harn und die Nierenlymphe und zur Größe der extravasalen Umwälzung von ¹³¹J-Albumin im Interstitium der Niere
*Pflüg.Arch.ges.Physiol.*298, 305-308 (1968)
31. GALL, E.A., ALTEMEIER, L., SCHIFF, L., HAMILTON, H., BRAUNSTEIN, J., GIUSEFFI, J., FREIMAN, D.
Liver lesions following intravenous administration of polyvinylpyrrolidone (PVP)
*Amer.J.Clin.Path.*23, 1187-90 (1953)
32. GASSEE, J.P., ASKENASI, R., LAMBERT, P.-P.
Etude de la perméabilité r nale   des macromol cules
*J.Urol.Nephrol.(Paris)*74, 375 (1968)
33. GILMORE, O.J.A., REID, C., HOUANG, E. and SHAW, E.
Intraperitoneal povidone-iodine in peritonitis
*J.Surg.Res.*25(5), 471-76 (1978)
34. GÖRTZ, G.
Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes von PVP-Jod in der Prophylaxe und Therapie von chirurgischen Infektionen
Die Schwester-Der Pfleger 5, 14-18 (1979)
35. GÖRTZ, G.
Erfahrungen mit der einmaligen Peritonealsp lung mit PVP-Jodlösung bei der Behandlung der diffusen, eitrigen Peritonitis. Anwendung - Wirkungen - Nebenwirkungen
in: Peritonitis (Hrsg. R. H XRING), p. 131-38, Bad Oeynhausen (1979)
36. GÖRTZ, G., HENCKEL, M., MEINHOLD, M., WEINMANN, H.J.
Die Jodresorption und der Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion nach Peritoneallavage mit PVP-Jod bei diffuser Peritonitis
Vortrag Nr. 18, 128.Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen, Hamburg 1981

37. GORDON, R.S.
The preparation of radioactive Polyvinylpyrrolidon for medical use
J.Polymer.Sci.31, 191-95 (1958)
38. GORDON, R.S.
Exsudative Enteropathy. Abnormal Permeability of gastrointestinal tract demonstrable with labelled Polyvinylpyrrolidon
Lancet I, 359-62 (1959)
39. GUIGNIER, M., BRAMBILLA, C., BRABANT, A., DEBRU, J.-L., HERNANDEZ, J.-L., PIRCHER, C. et MULLER, J.-M.
Les lavages péritonéaux à la polyvinylpyrrolidone iodée. A propos de 11 cas.
La nouvelle presse médicale 3, 1559-60 (1974)
40. HARDWICKE, J., HULME, B., JONES, H., RICKETTS, C.R.
Measurement of glomerular permeability to polydisperse radiactively-labelled macromolecules in normal rabbits
Clin.Sci.34, 505-08 (1968)
41. HARTMANN, F.W.
Tissue changes following the use of plasma Substitutes
Arch.Surg.63, 728-38 (1951)
42. HARTMANN, H. u. MATZKOWSKI, H.
Autoradiographische Untersuchungen mit tritiummarkiertem Polyvinylpyrrolidon an der Ratte
4. Tagungsber.Sekt.Inn.Med.4, 286-89 (1967)
43. HECHT, G. und WEESE, H.
Periston, ein neuer Blutflüssigkeitersatz
Münch.Med.Wchschr. 90, 11-16 (1943)
44. HECHT, G. und WEESE, H.
Über den Mechanismus der Kollid onausscheidung der Niere
Arch.exp.Path.Pharm.226, 46-51 (1955)
45. HECHT, G. und SCHOLTAN, W.
Über die Ausscheidung von Polyvinylpyrrolidon durch die normale Niere
Z.ges.exp.Med.130, 577-603 (1959)
46. HECKNER, F. u. GEHLMANN, F.
Cytologische Beobachtungen zur Kollidon-Speicherung
Z.ges.exp.Med.127, 213-19 (1956)
47. HEINLEIN, H. u. HOBNER, G.
Nachweis des Periston in Blut, Harn und Gewebe
Beitr.Path.Anat.119, 301-05 (1958)
48. HEINRICH, H.C., GABBE, E.E., NASS, W.P. u. BECKER, K.
Untersuchungen zum Stoffwechselverhalten von ¹³¹J-Polyvinylpyrrolidon im menschlichen Körper
Klin.Wchschr.44, 488-493 (1966)
49. HESPE, W., MEIER, A.M., BLANKWATER, Y.J.
Excretion and Distribution studies in Rats with two forms of ¹⁴C-carbon-labelled Polyvinylpyrrolidone with a relatively low mean molecular weight after intravenous administration
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 27 (I), 6, 1158-62 (1977)

50. HOBNER, G.
Morphologische und histochemische Untersuchungen zur Kollidonausscheidung g durch die Nieren
Beitr.Path.Anat.allg.Path.122, 106-122 (1960)
51. HOBNER, G.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur sog.Kollidonnephrose
Beitr.Path.Anat.allg.Path.126, 1-27 (1962)
52. HULME, B. and HARDWICKE, J.
The measurement of renal permeability using labelled macromolecules
Proc.R.Soc.Med.59, 509-512 (1966)
53. HULME, B., DYKES, P.W., APPELYARD, J. and ARKWELL, D.W.
Retention and storage sites of radioactive Polyvinylpyrrolidon
J.Nucl.Med.9, 389-93 (1968)
54. HUEPER, W.C.
Experimental carcinogenic studies on macromolecular chemicals
Cance 10, 8-18 (1957)
55. HUEPER, W.C.
Bioassay on polyvinylpyrrolidone with limited molecular weight range
J.Nat.Cancer Inst.26,229-237 (1961)
56. HOSSSELMANN; H.
Speicherungserscheinungen beim Menschen nach Periston
Klin.Wchschr.30, 801-808 (1952)
57. JECKELN, E.
Ober gewebliche Außerungen des Säuglingsorganismus nach wiederholten Periston-Gaben
Virchows Arch.path.Anat.322, 529-62 (1952)
58. KOJIMA, M., TAKAHASHI, K., HONDA, K.
Morphological study on the effect of PVP-infusion upon the reticuloendothelial System
Tohoku.J.exp.Med.92, 27-32 (1967)
59. KORTH, J. u. HEINLEIN, H.
Funktionelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Blutersatzmittel unter besonderer Beachtung des Periston
Arch.f.klin.Chir.205, 230-286 (1943)
60. LAGARDE, M.G., BOLTON, J.S., COHN, I.
Intraperitoneal Povidone-iodine in experimental peritonitis
Ann.Surg.187, 613-618 (1978)
61. LAMBERT, P.P., GASSEE, J.-P., VERNIORY, A., FICHEROULLE, P.
Measurement of the glomerular filtration pressure from sieving data for macromolecules
Pflügers Arch.329, 34-58 (1971)
62. LAVIGNE, J.E., BROWN, C.S., MACHIEDO, G.W., BLACKWOOD, J.M. and RUSH, B.F.
The treatment of experimental Peritonitis with intraperitoneal Betadine solution
J.Surg.Res.16, 307-311 (1974)
63. LINDNER, J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der sog. Polymerkrebse
Verh.dtsch.Ges.Path.44, 272-311 (1960)

64. LINDNER, J.
Morphologische Untersuchungen über das Schicksal von Plasmaexpandern
in: K.Horatz u. R. Frey: 'Schock und Plasmaexpander' p.23-64
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)
65. LOEFFLER, R.L. and SCUDDER, J.
Excretion and distribution of PVP in man, as determined by the
use of Radiocarbon
Am.J.Clin.Path,23, 311-321 (1953)
66. LUSKY, L.M. and NELSON, A.A.
Fibrosarcoma induced by multiple subcutaneous injections of carboxy-
methylcellulose (CM), Polyvinylpyrrolidone (PVP) and Polyoxyethylene
sorbitan monostearate
Fed.Proc.16, 318-322 (1957)
67. MAREK, H., MATZKOWSKI, H. u. KOCH, H.
Autoradiographische Untersuchungen über die zeitabhängige Lokalisation
von ³H-Polyvinylpyrrolidon in den Organen der Ratte
Z.ges.In.Med.23, 238-247 (1968)
68. MAREK, H., KOCH, H., SEIGE, K.
Untersuchungen über Speicherung und Ausscheidung von tritiummarkiertem
Polyvinylpyrrolidon an der Ratte
Z.ges.exp.Med.150, No.3, 213-222 (1969)
69. MOHN, G.
Die Speicherung von Polyvinylpyrrolidon im Rattenorganismus, dar-
gestellt durch den direkten fluoreszenzmikroskopischen Nachweis
Acta histochem 9, 76-96 (1960)
70. MÖLLER, W.
Speicherungsversuche mit Periston
Klin.Wchschr.26, 223-241 (1948)
71. OWEN, N.C., IMMELMANN, A. GRIB, D.
The elimination of albumin, Polyvinylpyrrolidon and Dextran from
the circulation in sheep
J.S.Afr.Vet.Assoc.46, 245-247 (1976)
72. PITLYK, P.J., KERR, F.W., TAUXE, W.N., SEDLACK, R.F. and SVIEN, H.J.
Localisation of Brain Tumors with ¹³¹I-Polyvinylpyrrolidone
Surg.Fat.13, 436-439 (1962)
73. RAYBUCK, H.E., ALLEN, L. and HARMS, W.S.
Absorption of serum from the peritoneal cavity
Am.J.Physiol.199, 1021-29 (1960)
74. RAVIN, H.A., SELIGMAN, A.M., FINE, J.
Polyvinylpyrrolidone as a plasma expander: studies on its excretion,
distribution and metabolism
New Engl.J.Med.247, 921-929 (1952)
75. REGOECZI, E.
Labelled Polyvinylpyrrolidon as an in vivo indicator of reticulo-
endothelial activity
Br.J.exp.Path.57, 431-442 (1976)
76. REMMELE, W., RICHTER, I.-E., WILDENHOF, H.
Experimentelle rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur
Resorption von Zellen aus dem Bauchraum
Klin.Wchschr. 53, 913-22 (1975)

77. REPPE, W.
Polyvinylpyrrolidon
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1954)
78. RESKE-NIELSEN, E., BOJSEN-MØLLER, M., VETNER, M. and HANSEN, J.K.
Polyvinylpyrrolidon-Storage-Disease
Acta path.microbiol.Scand.Sect.A.84, 397-405 (1976)
79. ROBINSON, S.C.,
Observations on the peritoneum as an absorbing surface
Am.J.Obstet.Gyn.83, 446-449 (1962)
80. SCHALLOCK, G.
Anatomische Untersuchungen über das Schicksal von Blutersatzmitteln
im Empfängerorganismus und der durch sie ausgelösten Reaktionen
Beitr.path.Anat.108, 405 (1943)
81. SCHENK, H.U., SIMAK, P. and HAEDICKE, E.
Structure of Polyvinylpyrrolidone-Iodine (Povidone-Iodine)
J.Pharm.Sci.68, 1505-09 (1979)
82. SCHILLER, A., REB, G., TAUGNER, R.
Excretion and intrarenal distribution of low-molecular Polyvinyl-
pyrrolidone and inulin in rats
Arznm.Forsch.Drug.Res. 28(II), 11, 2064-70 (1978)
83. SCHOLTAN, W.
Beziehung zwischen der Größe von Polyvinylpyrrolidon-Molekülen und
ihrer Permeabilität durch die Glomerulum-Membranen der Niere
Z.ges.exp.Med.130, 556-576 (1959)
84. SCHNEIDER, D.
Zur Pharmakokinetik -speziell zur Nierenverteilung - von
markiertem Polyvinylpyrrolidon
Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1975
85. SCHOEN, H.
Organveränderungen beim Säugling nach Zufuhr von Periston
Klin.Wchschr.27, 463-468 (1949)
86. SCHUBERT, R.
Über die Ausscheidung an Periston gebundener Stoffe (Bilirubin,
Indigocarmin) und einiges über die Ausscheidung von Periston selbst
Klin.Wchschr.26, 143-149 (1948)
87. SCHUBERT, R., SEYBOLD, G.
Entfernung granulär gespeicherter Stoffe aus gewissen Zellsystemen
durch Kollidon verschiedenen Molekulargewichts
Ärztl.Forsch.6, 1-6 (1952)
88. SCHUBERT, R.
Verhalten von niedermolekularem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon) in
Harn und Serum bei 60 Nierengesunden
Z.exp.Med.132, 468-472 (1960)
89. SCHUBERT, R. und HAUG, R.
Neue Ergebnisse über glomeruläre Ausscheidung verschiedener Molekül-
größen bei Nierengesunden, Glomerulonephritis und Nierenamyloid
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.67, 605-612 (1961)
90. SIGGIA, S.
The chemistry of Polyvinylpyrrolidone-Iodine
J.Amer.Pharm.A.(Sc.Ed.)46, 201-204 (1 957)

91. SINDELAR, W.F. and MASON, G.R.
Intraperitoneal irrigation with povidone-iodine solution
Surg.Gyn.Obst.148, 409-11 (1979)
92. SHELANSKI, H.A., SHELANSKI, M.V.
PVP-Iodine: History, toxicity and therapeutic uses
J.Intern.Coll.Surg.25, 727-34 (1956)
93. STEELE, R., vanSLYKE, D.D. and PLAZIN, J.
The fate of intravenously administered polyvinylpyrrolidone
Ann.N.Y.Acad.Sci.55, 479-484 (1952)
94. STENZEL, H., HERMANN, W., TSCHELI ESZNIGG, K.H., KRONBERGER, L. und PETEK, W.
Über die Wirkung von Polyvinylpyrrolidon-Jod bei der Peritonitis
Acta Chir.Austr.2, 47-49 (1978)
95. STERN, K.
Effect of polyvinylpyrrolidone on reticuloendothelial storage
Proc.Soc.exp.Biol.79, 618-623 (1952)
96. TOTHILL, P.
The retention by the body of ^{131}I -Polyvinylpyrrolidone and its effect on radiation dose
J.Nucl.Med.6, 582-587 (1965)
97. TRAENCKNER, K.
Das Schicksal des Periston im menschlichen Körper nach histologischen Untersuchungen
Frankf.Z.Path.65, 62-79 (1954)
98. TRANCKNER, K.
Morphologische Nierenveränderungen nach Periston beim Menschen
Frankf.Z.Path.65, 80-96 (1954)
99. VOGEL, G. und STROECKER, H.
Die Penetration von Polyvinylpyrrolidon durch die Plasma-Lymphschranke bei Ratten. Eine Methode zur Beurteilung der Capillarpermeabilität
Pflügers Arch.ges.Physiol.279, 187-191 (1964)
100. WESSEL, W., SCHOOB, M. and WINKLER, E.
Polyvinylpyrrolidon (PVP), its diagnostic, therapeutic and technical application and consequences thereof
Arznm.Forsch.Drug Res.21, 1468-82 (1971)
101. WETZEL, J.
Zur Retention und Ausscheidung von niedermolekularem Polyvinylpyrrolidon
Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1973
102. WRAGE, K.H.
Untersuchungen über die Unterschiede in der Speicherung von Periston und Periston N
Frankf.Z.Path.66, 246-251 (1955)

Schlußbemerkung:

Herrn Prof. Dr. R. Häring danke ich für die
Überlassung des Themas

Herrn Ass. Prof. Dr. G. Görtz danke ich für die
freundliche Anleitung und Unterstützung während der
gesamten Dauer der Arbeit

Für die Unterstützung bei der Tierhaltung und den
Tierexperimenten danke ich den Herren J. Franke
und H. Kauert aus der nuklearmedizinischen Abtei-
lung (Prof. Oeff)

Für ihre Ratschläge auf dem Gebiet der medizi-
nischen Statistik danke ich Frau R. Schmidt

L e b e n s l a u f

- 18.10.1947 geboren in Schwabach als Sohn des
praktischen Arztes Dr. med. Helmut Pfeufer
und seiner Frau Annemarie, geb. Kluge
- 1954 - 1966 Volksschule in Avenberg und Oberrealschule
in Schwabach und Nürnberg (mittl. Reife)
- 1966 - 1976 kaufm. Ausbildung und Berufstätigkeit in
Unternehmen des Dienstleistungsbereichs
- 1973 - 1976 Zweiter Bildungsweg im Abendstudium an der
FHW, Berlin (allgemeine Hochschulreife)
- 1976 - 1982 Medizinstudium an der Freien Universität,
Berlin
- Juni 1982 Ärztliche Prüfung und Erlangung der
Approbation als Arzt
- seit 1.11.1982 wiss. Mitarbeiter der HNO-Klinik im
Klinikum Steglitz der Freien Universität,
Berlin

Berlin, den 14.2.1983

